



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**CİVANPERÇEMİ (ACHILLEA MİLLEFOLIUM) EKSTRESİNİN AKUT
AKCİĞER HASARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ: DENEYSEL BİR ÇALIŞMA**

Dr. Burak YAŞAR

UZMANLIK TEZİ

Mart 2024

BOLU



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**CİVANPERÇEMİ (ACHILLEA MİLLEFOLIUM) EKSTRESİNİN AKUT
AKCİĞER HASARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ: DENEYSEL BİR ÇALIŞMA**

Dr. Burak YAŞAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Mervan BEKDAŞ

Mart 2024

BOLU

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TEZ ONAY BELGESİ

Adayın Adı Soyadı: Burak YAŞAR

Anabilim Dalı/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Başlığı: Civanperçemi (Achillea Millefolium) Ekstresinin Akut Akciğer
Hasarı Üzerindeki Etkileri: Deneysel Bir Çalışma

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mervan BEKDAŞ

Tez Savunma Tarihi: 28/02/2024

Bu tez 28/02/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/ oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Prof. Dr. Mustafa DİLEK

Üye Prof. Dr. Mervan BEKDAŞ (Danışman)

Üye Doç. Dr. Semih BOLU

DEKANLIK ONAYI

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK

BAİBÜ TIP FAKÜLTESİ DEKANI

ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN

Uzmanlık tezi olarak sunduğum, “Civanperçemi (Achillea Millefolium) Ekstresinin Akut Akciğer Hasarı Üzerindeki Etkileri: Deneysel Bir Çalışma” başlıklı çalışmanın yazılmasında bilimsel ve etik kurallara uyduğumu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda atıfta bulunduğumu,kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezin tamamının ya da bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitede bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

28 Şubat 2024

Dr. Burak Yaşar

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecimde yardımını ve desteğini esirgemeyen, klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Mervan BEKDAŞ'a,

Klinik deneyim, bilgi ve hayata dair tecrübelerinden faydalandığım eğitim – öğretim sorumlularım değerli hocalarım Prof. Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR, Prof. Dr. Mustafa DİLEK, Prof. Dr. Halil İbrahim ATASOY, Doç. Dr. Semih BOLU ve Dr. Öğr. Üyesi Meyri Arzu Yoldaş'a, Doç. Dr. Ayşegül DANIŞ'a ve Dr. Sinan TAŞ'a

Tez sürecimde laboratuvar değerlendirmeleri aşamasından özverili çalışmasıyla yardımcı olan Fizyoloji Anabilim Dalı Öğr. Üyesi Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA'ya,

Tez çalışmamın histopatolojik aşamalarının gerçekleştirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Selma ERDOĞAN DÜZCÜ'ye,

Uzmanlık sürecinde çalışma ortamını keyifli hale getiren, sevinçlerimizi ve dertlerimizi paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşirelerimiz ve personellerimize,

Hayat arkadaşım ve hayatıma anlam katan sevgili eşim Benazir YAŞAR' a teşekkür ederim.

ÖZET

Dr. Burak YAŞAR, Civanperçemi (Achillea Millefolium) Ekstresinin Akut Akciğer Hasarı Üzerindeki Etkileri: Deneysel Bir Çalışma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2024

Amaç: Çocukluk çağı için önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan ARDS tablolarında proinflamatuvar/anti-inflamatuvar sitokin ve oksidan/anti-oksidan dengesizlikleri gelişmektedir. Bu çalışmada antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri olan Achillea Millefolium 'un akut akciğer hasarı tedavisinde kullanılıp kullanılamayacağını test etmektir.

Gereç ve Yöntem: Toplam 36 adet erkek Wistar cinsi rat 4 gruba bölündü. Akut akciğer hasarı Cecal ligation and puncture (CLP) ile oluşturuldu. Serumdan alınan örneklerde TNF- α , IL-10, native tiyol, toplam tiyol ve disülfid seviyeleri çalışıldı. Akciğerden alınan örnekler hematoksilen-eozin boyası ile boyanarak incelendi.

Bulgular: Gruplar arasında TNF- α değerleri açısından anlamlı bir fark saptandı ($p=0.003$). CLP grubunda kontrol grubuna göre yüksek TNF- α değerleri saptandı (50.88 ± 5.21 vs. 34.13 ± 9.89 pg/ml, $p=0.002$), histolojik olarak da bu tablolarda lenfosit, fibroblast ve histiosit, nötrofil, hemoraji ve konjesyon skorlarının arttığı gösterilmiştir (sırasıyla $p=0.006$, $p<0.001$, $p=0.007$, $p=0.001$ ve $p=0.001$). TNF- α değerleri CLP grubuna göre CLP+AM grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma göstermekteydi (50.88 ± 5.21 vs. 38.59 ± 11.65 pg/ml, $p=0.035$), histolojik olarak da bu tablolarda lenfosit, fibroblast ve histiosit, nötrofil, hemoraji ve konjesyon skorlarının düşürülebildiği gösterilmiştir (sırasıyla $p=0.017$, $p=0.005$, $p=0.007$, $p=0.001$ ve $p=0.02$). Yine CLP grubuna göre CLP+D grubunda da TNF- α değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir azalma vardı (50.88 ± 5.21 vs. 39.31 ± 5.09 pg/ml, $p=0.055$), ancak histolojik olarak bu tablolarda konjesyon, fibroblast ve histiosit skorları istatistiksel olarak anlamlı oranda düşürülebilmıştır (sırasıyla $p=0.015$ ve $p=0.002$). Diğer gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Bu alışma Achillea Millefolium'un inflamasyonu baskılayıcı etkisi ile akut akciğer hasarının tedavi edilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu sonucun klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Achillea Millefolium, akut akciğer hasarı, TNF- α



ABSTRACT

ABSTRACT

Dr. Burak YAŞAR, Effects of Yarrow (*Achillea Millefolium*) Extract on Acute Lung Injury: An Experimental Study, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Bolu Abant İzzet Baysal University, Specialty Thesis, Bolu, 2024

Objective: Proinflammatory/anti-inflammatory cytokine and oxidant/antioxidant imbalances develop in ARDS cases, a significant cause of morbidity and mortality in childhood. This study aims to investigate whether *Achillea Millefolium*, with its antioxidant and anti-inflammatory effects, can be used in the treatment of acute lung injury.

Materials and Methods: A total of 36 male Wistar rats were divided into four groups. Acute lung injury was induced by Cecal Ligation and Puncture (CLP). Serum samples were analyzed for TNF- α , IL-10, native thiol, total thiol, and disulfide levels. Lung samples were examined using hematoxylin-eosin staining.

Results: A significant difference was observed in TNF- α values among groups ($p=0.003$). CLP group showed higher TNF- α values compared to the control group (50.88 ± 5.21 vs. 34.13 ± 9.89 pg/ml, $p=0.002$), and histologically demonstrated increased scores of lymphocytes, fibroblasts, histiocytes, neutrophils, hemorrhage, and congestion ($p=0.006$, $p<0.001$, $p=0.007$, $p=0.001$, and $p=0.001$, respectively). TNF- α values in the CLP+AM group showed a statistically significant decrease compared to the CLP group (50.88 ± 5.21 vs. 38.59 ± 11.65 pg/ml, $p=0.035$), and histologically, scores of lymphocytes, fibroblasts, histiocytes, neutrophils, hemorrhage, and congestion were reduced ($p=0.017$, $p=0.005$, $p=0.007$, $p=0.001$, and $p=0.02$, respectively). CLP+D group also showed a non-significant decrease in TNF- α values compared to the CLP group (50.88 ± 5.21 vs. 39.31 ± 5.09 pg/ml, $p=0.055$), but histologically, congestion, fibroblast, and histiocyte scores were significantly reduced ($p=0.015$ and $p=0.002$, respectively). There was no statistically significant difference among other groups ($p>0.05$).

Conclusion: This study suggests that *Achillea Millefolium*, with its anti-inflammatory effect, may be used in the treatment of acute lung injury. However, clinical studies are needed to support these findings.

Key Words: *Achillea Millefolium*, acute lung injury, TNF- α



KISALTMALAR

AM: Achillea Millefolium

ALI: Akut Akciğer Hasarı

ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

ATS: Amerikan Toraks Derneği

CLP: Cecal ligation and puncture

CLP+AM: CLP+Achillea Millefolium

CLP+D: CLP+Dexametazon+AM

COX: Siklooksijenaz

CPAP: Sürekli Pozitif Hava Basıncı

CRIT: Anemia and blood transfusion in the critically ill

DAMP: Hasar aracılı mitokondriyal yapı

ECMO: Ekstra Korporeal Membran Oksijenizasyon

ESICM: Avrupa Yoğun Bakım Derneği

FiO₂: İnspire edilen oksijen fraksiyonu

I:E: İnspiryum zamanı ve İnspiryum-Ekspiryum Oranı

İM: İntramuskuler

İNO: İn hale Nitrik Oksit

iNOS: Nitrik Oksit Sentaz

IL: Interlökin

IP: Intrapertoneal

IRDS: Yenidoğan Solunum Sıkıntısı Sendromu

KİBAS: Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu

MAP: Ortalama Hava Yolu Basıncı

MV: Yapılan ventilasyonu

NAECC: Kuzey Amerika-Avrupa Konsensüs Konferansı

NIV: Non İnvaziv Ventilasyon

NT: Native Thiol

Oİ: Oksijenizasyon indeksi

OSİ: Oksijenizasyon satürasyon indeksi

PALICC: Pediatrik Akut Akciğer Yaralanması Konsensüs Konferansı

PaO2: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

PARDIE: Pediatrik Solunum Sıkıntısı İnsidans ve Epidemiyoloji

PARDS: Pediatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

PCWP: Pulmoner kapiller wedge basıncı

PEEP: Pozitif Ekspiryum Sonu Basınç

PGE: Prostoglandin E

PIP: Peak Inspiratory Pressure

PS: Basınç Desteği

ROS: Serbest Oksijen Türleri

SCCM: Kritik Bakım Derneği

SOAP: Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients

SPO2: Oksijen Satürasyonu

TNF: Tümör Nekrotizan Faktör

TRALI: Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı

TRICC: Transfusion Requirements in Critical Care

TT: Total Thiol

VD: Ölü Boşluk

VİAH: Ventilatör ilişkili akciğer hasarı

VT: Tidal Volüm

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akut Akciğer Hasarı ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) Kriterleri

Tablo 2. ARDS tanı kriterleri ve şiddetine göre sınıflandırması

Tablo 3. PALICC Pediatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu kriterleri

Tablo 4. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromuna Neden Olan Durumlar

Tablo 5. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda patolojik fazlar

Tablo 6. Non-invaziv mekanik ventilasyonun kontrendikasyonları

Tablo 7. İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları

Tablo 8. Biyokimyasal parametrelerin gruplar arasındaki değişimi

Tablo 9: Akciğer histolojik skorlarının gruplara göre karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda patolojik fazlar

Şekil 2: Akciğer koruyucu ventilasyonun mortalite üzerine etkisi

Şekil 3. Azalmış kompliyans ile mod ilişkisi

Şekil 4: Civanperçemi (*Achillea Millefolium*)’nin genel görünümü

Şekil 5: Gruplar arasında TNF- α değerlerinin değişimi

Şekil 6: Akciğer dokusundaki histolojik değişiklikleri gösteren H&E boyalı kesitler

Şekil 7: Gruplar arasında histolojik skorların değişimi

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY BELGESİ.....	i
ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ARDS’nin Tanımı ve Tarihçesi.....	2
2.2. Epidemiyoloji	6
2.3.Etiyoloji.....	7
2.4.Patogenez.....	8
2.5.Patofizyoloji	10
2.5.1. Eksüdatif Faz.....	10
2.5.2. Proliferatif Faz.....	11
2.5.3. Fibrotik Faz	12
2.6. Klinik Seyir	13
2.7. Tedavi.....	13
2.7.1. Altta Yatan Nedenin Tedavisi	14
2.7.2. ARDS’ de Non-farmakolojik Destek Tedavileri	15
2.7.2.1. ARDS Sıvı Yönetimi-Hemodinamik Destek.....	15
2.7.2.2. Transfüzyon.....	15
2.7.2.3. Pron Pozisyonu.....	16
2.7.2.4. Ekstra Korporal Membran Oksijenizasyonu (ECMO)	17
2.7.2.4. Mekanik Ventilasyon Desteği	18
2.7.2.4.1. Temel Amaçlar	18
2.7.2.4.2. Klinik Amaçlar	19
2.7.2.5. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon	19
2.7.2.6. İnvaziv Mekanik Ventilasyon.....	21
2.7.2.6.1. Akciğer Koruyucu Ventilasyon.....	23
2.7.2.6.2. PEEP (Pozitif End-Ekspiratuar Pressure).....	24
2.7.2.6.3. Ventilasyon Modu	25
2.7.3. Farmakolojik Destek Tedavileri	26
2.7.3.1. Kortikosteroidler.....	26

2.7.3.2. Sürfaktan	27
2.7.3.3. İn hale Nikrik Oksit	28
2.7.4. Sedasyon/Analjezi/Kas Gevşetici	29
3. CİVANPERÇEMİ (ACHİLLEA MİLLEFOLIUM (AM))	30
3.1. AM'nin Antibakteriyel Etkisi	31
3.2. AM'nin Antifungal Aktivitesi	32
3.3. AM'nin Antiparazitik Aktivitesi	32
3.4. AM'nin Anti inflamatuvar Aktivitesi	32
3.5. AM'nin Antikanser/Antitümör Aktivitesi	33
3.6. AM'nin Antioksidan Etkisi	33
3.7. AM'nin Östrojenik-Antiöstrojenik aktivitesi	34
4. MATERYAL VE METOD	35
4.1. AM Özütünün Hazırlanması	35
4.2. Deney Modelinin Kurulması	35
4.3. Kan Alma ve Sakrifikasyon İşlemi	36
4.4. Biyokimyasal Testler	36
4.5. Histolojik Değerlendirme	37
4.6 İstatistiksel Analiz	37
5. SONUÇLAR	38
5.1. Biyokimyasal İncelemeler	38
5.2. Histolojik İncelemeler	40
6. TARTIŞMA	44
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
8. KAYNAKLAR	50

1. GİRİŞ

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), pek çok farklı nedene bağılı olarak doğrudan ya da dolaylı olarak oluşan alveol yapısındaki hasarlanma sonucunda hipoksi, gaz-alışverişinde bozulma, akciğer kompliyansında azalma ve fizyolojik ölü boşluklarda artış ile karakterize bir klinik tablodur. [1-4] Her yaş grubunda görülebilen ARDS'nin çocukluk çağındaki görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir, yapılan çalışmalarda çocukluk çağındaki insidansının 2-12,8/100.000 olduğunu göstermiştir.[5, 6] 2019 yılında yapılan Pediatrik Solunum Sıkıntısı İnsidans ve Epidemiyoloji (PARDIE) araştırması ise ARDS'nin Çocuk Yoğun Bakım hastalarının %3'ünde ve mekanik ventilasyon desteği almış olan hastaların %6'sında görüldüğünü göstermiştir.[7] Çocukluk çağı için önemli bir morbidite nedeni olan ARDS tablosu aynı zamanda ciddi bir mortalite oranına da sahiptir, yapılan çalışmalar bu oranın %20-43 arasında değiştiğini göstermiştir.[8-10] ARDS'nin spesifik bir tedavisi henüz yoktur, günümüzde uygulanan tedaviler kısaca hastayı hipoksiden koruyacak ventilasyon ya da destek tedavileri şeklinde özetlenebilir. ARDS'nin yüksek morbidite/mortalite oranları ve kesin bir tedavisinin olmaması, üzerinde çok sayıda çalışmaların yapılmasının temel nedenleridir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ARDS'nin Tanımı ve Tarihçesi

ARDS, pulmoner ya da non-pulmoner nedenler kaynaklı direkt veya indirekt etki ile gelişen alveol yapısındaki epitel ve endotelin hasarlanması ve buna bağlı oluşan geçirgenlik artışı sonrasında oluşan pulmoner ödem ve ardından gelişen akciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilen akut, diffüz, inflamatuvar akciğer hasarı tablosudur. ARDS kliniğinde hipoksemi, karbondioksit atılımında bozulma, akciğer kompliyansında azalma, fizyolojik ölü boşlukta artış ve akciğer grafisinde bilateral opasite artışı çok sık görülen bulgulardır. Proteince zengin pulmoner ödem, inflamasyon, hyalin membran oluşumu ve pulmoner hemoraji ile karakterize oluşan diffüz alveolar hasar tipik patolojik belirteçleridir. [1-4]

ARDS, ilk olarak 1821 'de Rene Laennec tarafından kalp yetmezliği ile ilişkisi saptanamayan pulmoner ödem gelişmesi ile oluşan bir sendrom olarak tanımlandı. İlerleyen yıllarda bu sendrom “şok akciğeri” “solunumsal travma sonrası akciğer” gibi farklı isimler ile kullanıldı. 1967 yılına gelindiğinde ARDS için ilk modern tanımlama Ashbaugh ve ark. tarafından yapıldı. Bu tanımlamada akut başlayan şiddetli solunum sıkıntısı olan 12 hasta üzerinde yapılan çalışma sonrasında çekilen akciğer grafilerinde her iki akciğerde infiltrasyon, akciğerde azalmış fonksiyonel rezidüel kapasite, azalmış akciğer kompliyans ve refrakter hipoksemi($PaO_2 < 60$, $Sat O_2 < 90$, Hiperkapni, $PaCO_2 > 60$) ile oluşan rutin solunum tedavi yöntemlerine cevap vermeyen klinik tablo sürfaktan eksikliği ve hyalin membran oluşumu nedeniyle yenidoğanlarda görülen Yenidoğan Solunum Sıkıntısı Sendromu(IRDS) ile benzerliği sonucunda “ Yetişkinlerde Akut Solunumsal Sıkıntı Sendromu “ olarak tanımlandı. Ashbaugh ve ark. tarafından yapılan bu tanımlamada belirteçler belirsiz ve diğer olası tanıları dışlamada spesifik değildi. [11-15]

1994 yılında, Kuzey Amerika-Avrupa Konsensüs Konferansı (North American European Consensus Conference, NAECC) tarafından akut akciğer hasarı (ALI) ve ARDS için tanı kriterleri tanımlandı. Bu kriterler üzerinde geniş bir uzlaşa sağlandı. Bu kriterler, akut olarak başlayan hipoksemi, akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon varlığı, pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) seviyesinden bağlantısız olarak $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ olduğu ve sol atriyal hipertansiyon lehine klinik bulgunun olmadığı veya pulmoner arter wedge basıncı değerinin 18 mm Hg dan düşük olduğu durumlar ile tanımlandı. (Tablo-1) [16] [17] Bu tanımlamadaki önemli eksiklikler, akut kavramının net şekilde tanımlanmaması ve çocuk popülasyona özel tanım ve kavramlardaki eksiklik olarak belirtilmektedir. Yetişkinlerde ve çocuklarda saptanan ARDS tabloları birbirinden farklılıklar taşımasına ve bu durum bilinmesine rağmen, pediatrik hasta grubuna spesifik bir tanımlamanın olmaması nedeniyle çocuk yoğun bakım üniteleri ile ilgilenen uzmanlar, pediatrik hastalarda, yetişkin için tanımlanan ALI ve ARDS tanı kriterlerini kullanmak zorunda kalmıştır.

Tablo 1. Akut Akciğer Hasarı (ALI) ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) Kriterleri [16, 17]

ALI ve ARDS için önerilen kriterler				
	Zaman	Oksijenizasyon	Akciğer Grafisi	Pulmoner Arter Wedge Basıncı
ALI Kriterleri	Akut başlangıç	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$	İki Taraflı İnfiltrasyon Odakları	≤ 18 veya sol atriyal Hipertansiyon lehine klinik Bulgunun olmaması
ARDS Kriterleri	Akut başlangıç	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$	İki Taraflı İnfiltrasyon Odakları	≤ 18 veya sol atriyal Hipertansiyon lehine klinik Bulgunun olmaması

(Kuzey Amerika-Avrupa Konsensüs Konferansı (North American European Consensus Conference, NAECC) 1994 yılı, **FiO₂**: İnspiratuar oksijen fraksiyonu, **PaO₂**: Arteriyel oksijen basıncı)

2012 yılında, 1994 yılında tanımlanan kriterlerde bulunan pek çok eksiklik sonrasında Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM), Kritik Bakım Derneği (SCCM) ve Amerikan Toraks Derneği (ATS), Berlin kriterleri olarak bilinen tanı kriterlerini tanımladı. Berlin kriterlerinde ARDS tanımı hipoksinin durumuna göre hafif, orta ve ağır olarak 3 gruba ayrılarak sınıflandı. [1, 3] (Tablo-2) Berlin kriterlerinde ALI ve ARDS ayrımı tamamen ortadan kaldırıldı. ALI tanımı, hafif ARDS olarak sınıflamaya dahil edildi.

Tablo 2. ARDS tanı kriterleri ve şiddetine göre sınıflandırması [1, 3]

Kriterler	ARDS Şiddeti		
	Hafif	Orta	Ağır
Başlangıç Zamanı	Akut, 7 gün içinde başlayan ve/veya gittikçe kliniği kötüleşen solunum sıkıntısı	Akut, 7 gün içinde başlayan ve/veya gittikçe kliniği kötüleşen solunum sıkıntısı	Akut, 7 gün içinde başlayan ve/veya gittikçe kliniği kötüleşen solunum sıkıntısı
Hipoksi	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 = 201-300$ $\text{PEEP/CPAP} \geq 5$	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200$ $\text{PEEP/CPAP} \geq 5$	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100$ $\text{PEEP/CPAP} \geq 5$
Ödem Sebepleri	Kalp yetmezliği ve/veya volüm yükü nedeni ile açıklanamayan akut solunum yetmezliği	Kalp yetmezliği ve/veya volüm yükü nedeni ile açıklanamayan akut solunum yetmezliği	Kalp yetmezliği ve/veya volüm yükü nedeni ile açıklanamayan akut solunum yetmezliği
PA AC Bulguları	İki taraflı infiltrasyonlar	İki taraflı infiltrasyonlar	İki taraflı infiltrasyonlar

(PaO_2 : Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO_2 : fraksiyona inspiryum oksijen yüzdesi, PEEP: Pozitif ekspirasyon sonu basıncı, CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı)

Berlin kriterleri, NAECC’ den farklı olarak akut başlangıç tanımını aydınlatmış ve bunu 1 hafta ile sınırlandırıp klinik progresyonun kötüleşmesini bir kriter olarak kabul etmiştir. NAECC’ de hipoksi PEEP ve Sürekli Pozitif Hava Basıncı (Continious Positive Airway Pressure-CPAP) değerinden bağımsız $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ olması şeklinde tanımlanıyor iken, Berlin kriterlerinde minimum PEEP değerinde oluşan hipoksinin derecesi kriter olarak belirlenmiştir. Ayrıca NAECC’de hipokseminin derecelendirilmesi net olarak yapılmamış olup ALI şeklinde tanımlanan yeni ve tanımlamada karışıklık yaratabilen tanımlamalarda bulunmaktadır. [16, 17] Berlin Kriterlerinde, ALI tanısı hafif ARDS olarak sınıflamaya

dahil edilmiştir. Her iki tanımlamada PA AC Grafisinde bilateral infiltrasyon varlığını bir kriter olarak kabul edilmiştir. Pulmoner ödemin nedeni kardiyak kaynaklı olmadığını göstermek için NAECC' de sol atriumda hipertansiyon ile ilişkili bulgu olmaması ya da saptandı ise, pulmoner kapiller wedge basıncı değerinin (pulmonary capillary wedge pressure-PCWP) 18 mmHg ya da daha düşük olduğunun belirlenmesi gerekirken, Berlin tanı kriterlerinde bu durum kalp yetmezliği ya da volüm yüklenmesi ile açıklanamayan akut solunum yetmezliği durumunun varlığı yeterlidir. [1, 3] Berlin kriterleri, yetişkinlerde ARDS tanısı konulmasında yeni referans olmuştur. Berlin kriterleri ARDS tablosunun şiddetini çocuklarda belirlemede NAECC' ye göre daha üstün olduğu görülmüştür. Ancak Berlin kriterlerinde de çocuk ARDS ve yetişkin ARDS tabloları arasındaki farklılık ve popülasyonlara özgü özellikler dikkate alınmamıştır. Tüm bu tanımlamadaki ilerleme ve değişikliklere rağmen Berlin kriterlerinde pediatrik hasta popülasyonunda tam ve doğru tanı konulması açısından kullanımı sınırlı kalmıştır. [18]

Berlin kriterlerinin sonrasında 2015 yılında Pediatrik Akut Akciğer Yaralanması Konsensüs Konferansı (PALICC) tarafından yapılan çalışmalar sonrasında çocuk hasta popülasyonuna özel olarak çocukluk çağı ARDS (PARDS) kriterleri belirlendi. [19] (Tablo-3) PARDS' de, ALI terimini ortadan kaldırıldı ve PARDS şiddetinin oksijenizasyon açığı baz alınarak hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmasını önerildi. Bu sınıflandırma temel olarak oksijenizasyon indeksine (OI) veya oksijen satürasyonuna (sPO₂) değişkenlerine dayanır. PARDS' de hipoksemi derecesini değerlendirmek için oksijenizasyon indeksi (OI) ya da oksijenizasyon satürasyon indeksi (OSİ) kullanılması gereklidir. Non-invaziv basınç desteği kullanılan hastalarda PaO₂/FiO₂ (P/F) saptanamadığında SpO₂/FiO₂ (S/F) değeri kullanılabilir. Hastaların Oksijen tedavisi SpO₂ değeri %88 ile %97 aralığında kalacak şekilde ayarlanmalıdır. Hafif PARDS, OI=4-8 (OSİ=5-7,5), orta PARDS, OI=8- 16 (OSİ=7,5-12,3) ve ağır PARDS, OI≥16 (OSİ≥12,3) olarak tanımlanmıştır. [19, 20] Khemani ve arkadaşları

çalışmaları sırasında $OI > 16$ olan hastaların PARDS tablosunda ölüm oranını %40 olarak saptamıştır. [18]

Tablo 3. PALICC Pediatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) kriterleri[19]

Yaş	Tüm yaş gruplarında görülebilir. (Perinatal dönem ile ilişkili akciğer hastalıkları, Prematüriteyle ilişkili olan akciğer hastalıkları, diğer doğumsal anomaliler (alveolar kapiller displazi veya konjenital diyafragma hernileri) dışlanır.)			
Zamanlama	Hastalığın klinik tablosunun son 1 hafta içerisinde oluşması			
Ödem Kaynağı	Kalp yetmezliği ve aşırı sıvı yüklenmesiyle ile açıklanmayan solunum yetmezliği			
PA AC Grafisi	Akut pulmoner parankimal hastalık ile uyumlu yeni infiltrasyonlar içeren akciğer grafi bulguları			
Oksijenizasyon	Noninvaziv Ventilasyon	İnvaziv Mekanik Ventilasyon		
	Tam yüz maske BİPAP veya CPAP≥ 5cm H2O PF oranı ≤ 300 SF oranı ≤ 264	Hafif	Orta	Ağır
		4<OI<8	8<OI<16	OI≥16
		5<OSI<7,5	7,5<OSI<12,3	OSI≥12,3
Özel Popülasyon				
Siyanotik kalp Hastalığı	Altta yatan nedenin kardiyak hastalık kaynaklı olmadığı ani Oksijenizasyon bozukluğu gelişen hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı ve görüntüleme bulguları yukarıdaki kriterlere uyuyor ise PARDS tanısı konur.			
Kronik akciğer Hastalığı	Ani Oksijenizasyon bozukluğu gelişen hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı yukarıdaki kriterlere uyuyor ise ve akciğer görüntülemeye yeni tutulum bulguları varsa PARDS tanısı konur.			
Sol ventrikül Disfonksiyonu	Sol ventrikül disfonksiyonu ile açıklanamayan Oksijenizasyon bozukluğu ve akciğer grafisinde yeni infiltrasyon alanları saptanan hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı yukarıdaki kriterlere uyuyor ise PARDS tanısı konur.			

(**Oİ**: Oksijenizasyon indeksi, $(FiO_2 \times \text{ortalama hava yolu basıncı} \times 100) / PaO_2$ **OSİ**: Oksijenizasyon satürasyon indeksi, $(FiO_2 \times \text{ortalama hava yolu basıncı} \times 100) / SpO_2$, **SpO₂**: Oksijen satürasyonu, **CPAP**: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, **BİPAP**: İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı)

2.2. Epidemiyoloji

Çocuklarda ARDS görülme oranı yetişkinlere oranlara düşük olmakla birlikte bu oran tam olarak bilinmemekte ve coğrafi konuma göre değişkenlik göstermektedir. Çocuklarda ARDS tanı insidansı Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Avustralya’ da yapılan çalışmalarda 2-12,8 / 100.000 olarak saptanmıştır. [5] ARDS yenidoğan döneminde dahil olmak üzere her yaş grubunda yaşlar ilerledikçe prevalansı artacak şekilde görülmektedir. Ancak cinsiyetsel incelemede yaygınlık açısından anlamlı bir fark nadir ve mortalite oranları aynıdır.

[6, 21-23] 2016 yılında yapılan bir çalışmada Schouten ve arkadaşları insidansı 3.4/100.000 ve mortalite oranı %33,7 olarak saptamıştır. [6] 2016 yılında Donnelly ve arkadaşlarının çalışmasında ARDS tanılı hastalarda mortalite oranı %30' un üzerinde saptanmıştır. [8] Başka bir çalışmada 2017 yılında mortalite oranının düştüğü ve %22 olarak saptandığı görülmektedir. [9] 1999 yılında Orta ve şiddetli ARDS tablosuna sahip hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada 90 günlük hastane içi mortalite oranı %43 olarak saptanmıştır. [10] Sepsis ile ilişkili ARDS tablolarında ise mortalite oranı 2007 yılında yapılan çalışmada %27-37 arasında olarak tahmin edilmektedir. [24]

Genetik açısından incelendiğinde bugüne kadar ARDS konusunda etkili olabilecek 34 gen bildirilmiştir. [25] Bu genlerin çoğunluğu ARDS' de görülen inflamasyon, endotelial hücre fonksiyonu, apoptozis, epitelyal hücre fonksiyonu, pıhtılaşma, oksidatif hasar gibi fizyolojik süreçler ile ilişkilidir. [25-29]

ARDS genetik temeli üzerinde etnik grupların etkisi hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda bugüne kadar ARDS ile ilişkili olarak belirlen 9 adet gen Afrika popülasyonunda, 3 adet gen ise Asya popülasyonunda saptanmıştır. [22] ABD' de yaşayan diğer etnik gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında Afrika kökenli popülasyonda ARDS tablosunun prognozunu daha kötü seyrettiği saptanmıştır. [30-32]

2.3.Etiyoloji

ARDS, pek çok pulmoner ve non-pulmoner nedenlerin sonucunda ortaya çıkan bir tablodur. ARDS için en sık pulmoner neden viral ve fungal enfeksiyonların başını çektiği enfeksiyöz pnömoniler iken, non-pulmoner nedenlerde sepsis bilinen en sık nedendir. (Tablo-4) [21, 33-37] En çok rastlanan risk faktörü %79 ile non-pulmoner kaynaklı sepsistir. [38] Sepsis ile bağlantılı ARDS vakalarında şok ve trombositopeni bulgularının olması kötü prognoz gösteren belirteçlerdir. [36] ARDS'nin diğer yaygın nedenleri aspirasyona bağlı pnömoni, akciğerde kontüzyon, yanıklar, inhalasyon yaralanması, gastrik içeriğin aspirasyonu, oluşan

majör travma tablosu, masif transfüzyon veya transfüzyona bağlı ALI (TRALI) gibi nedenlerdir. [21, 34-37] Tüm kan transfüzyonu işlemleri ARDS etiyolojisi ile bağlantılı olarak bulunmuştur. [39, 40] Ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VİAH), ARDS için nedenlerden biri olarak bilinmektedir.[41]

Tablo 4.Akut Solunum Sıkıntısı Sendromuna Neden Olan Durumlar

Pulmoner Kaynaklı Durumlar (Direkt Akciğer Hasarı ile gelişen)	Non-pulmoner Kaynaklı Durumlar (İndirekt Akciğer Hasarı ile gelişen)
Pnömoni Aspirasyon İnhalasyon Yanığı Boğulma Pulmoner Kontüzyon	Sepsis / SIRS Majör Travma Pankreatit Ciddi Yanıklar Transfüzyona Bağlı Oluşan Akciğer Hasarı Şok Zehirlenmeler

2.4.Patogenez

İnsanlarda akciğer gelişimi ilk yıllarda 50 milyon alveol ile başlangıç yapar ve yetişkin bir akciğerde ise bu sayı totalde 500 milyon alveol ve yaklaşık 50 m² yüzey alanına ulaşacak şekilde tamamlanır. Alveolarizasyon büyük oranda yaşamın ilk 2 yılında gerçekleştirilir. Normal alveolar epitel iki farklı hücre tipi tarafından oluşturulur. Tip I alveolar hücreler, lineer ve ince yapılı ve Tip II alveolar hücreler tarafından meydana getirilen, alveolar yüzey alanının %90'ını oluşturan ve iç yüzeyleri ince bir alveolar sıvı tabakası ile kaplı, gaz değişiminin gerçekleştiği ve yüksek oksijen konsantrasyon düzeylerine maruz kalan hücrelerdir. Bu hücreler proliferasyon ve farklılaşma yeteneklerine sahip değildir. Tip II alveolar hücreler, alveolar yüzey alanının kalan %10'luk kısmını oluşturan ve hasarlara dayanıklı kübik ya da yuvarlak şekilli hücrelerdir. Gaz alışverişine katılmaz, ancak yüzey aktif madde olarak bilinen sürfaktan maddesinin sentezi, iyon taşınması ve diğer pulmoner savunma mekanizmalarında görev alır. [42, 43]

Alveolar epitel ve pulmoner damar endoteli, alveolar-kapiller bariyer isminde iki katlı bir yapıyı oluşturur. Alveolar-kapiller bariyer gaz alışverişini, pulmoner morfolojinin bir arada kalmasını ve dış etkilere korunmasını da sağlar. Alveolar-kapiller bariyerin bozulması

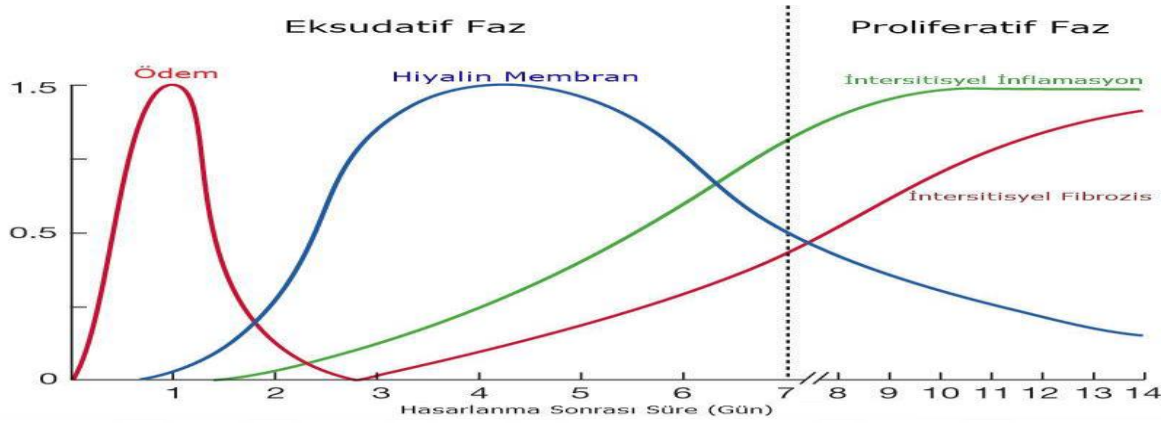
durumunda, hücrelerde geçirgenlik artışı, geçirgenlik artışı ile ilişkili alveolar alana proteinden zengin içerikli sıvı geçişine, tip II alveolar hücre hasarı sonucunda sürfaktan üretiminin disfonksiyonuna ve alveoller alana biriken proteince zengin sıvı hacminin temizlenememesinin kaynağı olan iyon transport zincirindeki bozukluğa sebep olur. Alveolar-kapiller bariyerdeki tüm bu değişiklikler, ARDS tablosunun patofizyolojisinin temel özellikleri olup, fonksiyonları bozulan lökositlerden, tümör-nekroz faktörü ve interlökin gibi proinflamatuvar reaksiyonlara neden olan sitokinlerin salınımı ve kontrolü bozulan inflamatuvar yanıt ile birliktelik gösterir.[42, 43]

Alveolar-kapiller bariyerin diffüz hasarı, ARDS' nin en önemli başlangıç nedenidir. Hasar sonrasında geçirgenlik artışı mikrovasküler düzeyde gerçekleşir. Normal pulmoner basınç altında dahi olası bir geçirgenlik artışı proteinden zengin sıvının alveolar alana geçişine neden olur. [42, 43] Sonrasında oluşan inflamasyonda hasar aracılı mitokondriyal yapı (DAMP), TLR2,3,4 ve NLRP inflamazomu aracılığı ile makrofajların aktivasyonu olur. Makrofajların aktivasyonu sonrasında, Tümör Nekrotizan Faktör (TNF), interlökin (IL)-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı gerçekleşir. [21, 22, 42] Sitokinlerin salınımı sonrasında nötrofillerin akciğere göçü hızlanır ve alveol-kapiller bariyerde daha fazla hasar oluştururlar. [44] Alveol-kapiller bariyer hasarına yol açan pek çok farklı mekanizma olmasına rağmen en önemlisi nötrofil bağımlı akciğer hasarıdır. [45, 46] Nötrofillerin akciğer kapillerlerinde birikimi ve aktifleşmesi sonrasında nötrofillerden çeşitli toksik mediatörler (proteaz, reaktif oksijen türleri (ROS), proinflamatuvar sitokinler ve prokoagülan moleküller vb.) salınır ve vasküler geçirgenlik artışı gerçekleşir. Bu olay hem enfeksiyöz hem de non-enfeksiyöz akciğer hasarında görülür. Salınan bu sitokinler ve bağlı oluşan epitel hasarı sonrasında sürfaktan üretimi bozulur, Na/K-ATPase pompası inhibe olmasıyla alveolar sıvı klirensinde azalmaya ve akciğer ödeminin oluşumuna sebep olur. Akciğerde ekstravasküler sıvının artışı ile oluşan pulmoner ödem sonucunda akciğer kompliyansı düşer, alveolar gaz

değişimi bozulur ve solunum işi artar. Havalanması yetersiz olan alanlarda perfüzyon devam ettiği için hastalarda oksijen tedavisine yanıt alınamayan hipoksemi tablosu görülür. Bu aşamada akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon alanları, bilgisayarlı tomografide alveol içinde non-homojen görüntüler görülebilir. [47]

2.5. Patofizyoloji

ARDS tablosu tipik olarak birbiri ardına gelişen 3 farklı faz ile ilerler. [48, 49] ARDS’de gerçekleşen olaylar ve fazlar Şekil 1’ de gösterilmiştir.



Şekil 1. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda patolojik fazlar

2.5.1. Eksüdatif Faz

Eksüdatif faz, ARDS tablosunun 24.saati ile 72.saati arasındaki dönemde gözlenir. Eksüdatif faz, alveolar tip I hücrelerin nekrozuna bağlı gelişen diffüz alveolar hasar ile oluşan vasküler geçirgenliğin artışı ve inflamatuvar hücrelerin göç etmesi ile karakterizedir. Alveollerde nötrofil, makrofaj ve eritrosit birikmesi ile hücrelerarası alanda ve alveollerde ödem gelişir. Eksüdatif fazda koagülasyon kaskadı aktifleşmekte ve oluşan fibrin tıkaçları ve kapiller mikro trombüsler gaz değişimini engeller. Ayrıca bu durum eksüdatif fazda gözlenen trombositopeniye katkıda bulunur. Eksüdatif faz hipoksi tablosunun en ağır görüldüğü dönemdir. Mikroskobik düzeyde yapılan incelemelerde akciğerlerde hyalen membranlar, ödem ve alveollerde hasarlanma görülür. Bu dönemde ışık mikroskobu altında inceleme yapıldığında gözlenen en erken değişimler kapiller yapılarda konjesyon, hücreler arasında ve alveollerde

ödem ve alveol yapılarının içinde hemorajidir. [50-52] Tüm bu olaylarla birlikte, eksüdatif fazın ayırt edici en belirgin histolojik özellikleri, alveolar kanal boyunca görülen, alveolar septaların uçlarına tutunan ve sıklıkla yan yana duran alveollerin ağızlarını kapatacak şekilde gözlenen, eozinofillerin oluşturduğu hyalin membranlardır. [51, 53] Hyalin membranın yapısında, endotelyal epitelyal bariyer hasarlanması ardından alveolar boşluğa geçen ve hücre kalıntıları ile karışan yoğunlaşmış plazma proteinleri bulunur. Eksüdatif fazda, endotelyal yapılarda şişme, interendotelyal kavşak mesafesinde genişleme ve pinositotik vezikül sayısında artış gibi endotelyal hasarı gösteren ultrastrüktürel değişiklikler vardır. [33, 54, 55] Kapiller endotel yapısında görülen düzensiz ve hafif değişimlerin tersine, alveolar yüzeyde oluşan hyalin membranlar, fibrin ve bazal membranda oluşan hasarlanma ve ayrışma durumu genellikle tip I alveolar hücrelerin yaygın nekrozunun bir göstergesidir. Tablo-5'te ARDS'de tanımlanan patolojik fazlar özetlenerek anlatılmıştır.

2.5.2. Proliferatif Faz

Oluşan ilk hasardan yaklaşık 72 saat sonra görülen ve sonrasında yaklaşık 7 günlük süreçte devam eden, alveolar epitelyal tip I hücrelerin ölümü ve yerlerini alveolar epitelyal tip II hücrelerinin doldurması ile ilerleyen dönemdir. İnteristisyum civarında fibroblastlar çoğalır ve ekstrasellüler alanda konnektif doku yapıları oluşturur. Fibroblastların bazıları alveol yüzeyinde de çoğalır ve granülasyon dokusu oluşturur. ARDS tablosunda eğer onarım aşamasına geçiş olursa erken olan proliferatif değişiklikler, strüktürel bütünlüğü bozulan alveolar-kapiller membranı tamir eder. Ancak proliferatif cevap onarım aşamasını gerçekleştirilmeden devam ederse alveol yapısının ilerleyici kapanmasına neden olur ve alveol yüzeyi granülasyon dokusu ile kaplanır. Efektif gaz değişimi gerçekleştirilemez hale gelir ve alveolar-kapiller membranın fibrotik dönüşümü başlar. Alveolar Tip II epitel hücreleri, ARDS kliniğinin başlangıcından sonraki 3 gün boyunca alveolar septa yapısı boyunca çoğalmaya başlarlar ve sürecin 10. gününe kadar alveollerdeki fibrozis oluşmasına neden olur. [48, 53, 56]

2.5.3. Fibrotik Faz

İlk hasardan yaklaşık 8-10 gün sonra İnterstisyel fibroblastlar ve miyofibroblastlardan oluşan mezenkimal hücrelerin göçü ile başlayan pulmoner fibrozis görülmeye başlar. Sonrasında fibrozis olayı günler ya da haftalar süresince devam edebilir. Ciddi fibrozis gelişen hastalarda yapılan incelemelerde alveolar-kapiller membranın yeniden oluştuğu ancak alveolar keselerin yüzeyinin fibrozis sonrası meydana gelen kalın ve düzensiz bant yapıları ile kaplandığı görülmüştür. Bu hastalarda 3-4 hafta sonrasında fibrotik alanlarda süngerimsi hava kistlerinin oluştuğu saptanmıştır. Fibrozis ile oluşan kalın duvar yapıları genişleyen bronşioilleri ayırır. Yapılan kadavra incelemelerin akciğer dokusunun ağırlaştığı havasız ve renk değişikliği yaşayarak gri renkte görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca bu incelemelerde akciğer zarları üzerinde kanama odakları da görülmüştür. [57] Tablo-5'te ARDS' yi oluşturan patolojik fazlar ve fazların belirgin özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 5. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda patolojik fazlar

Eksüdatif Faz
Alveol-kapiller bariyerde yıkım, Tip I pnömositlerde oluşan nekroz Proteinden zengin nonkardiyojenik neden ile oluşan pulmoner ödem gelişimi Nötrofil aktivasyonu ve alveollere nötrofil infiltrasyonu Hyalin membran gelişimi Tip II pnömositlerde hasara bağlı olarak sürfaktan disfonksiyonu Klinik: Pulmoner ödem, atelektazi, hipoksi, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
Proliferatif Faz
İnflamasyonun devamı ve fibroblast proliferasyonu Hücrel proliferasyon ve hyalin membran gelişimi kaynaklı alveolar septa yapılarında genişleme Pulmoner hipertansiyonda kötüleşme Klinik: Artan ölü boşluk nedeniyle ventilasyonda yetersizlik
Fibrotik Faz
Protein içeriğinden zengin sıvının alveoller yapıları doldurması Sürfaktan etkinliğinin azalması ve alveolar yapılarda kollaps Akciğer kompliyansında azalma, fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma

2.6. Klinik Seyir

Başlangıçta, oluşan patolojik tablonun nedeni oluşan diffüz alveolar hasar kaynaklıdır. Genellikle 12-48 saat içerisinde akut solunum sıkıntısı gelişir.[58] Hastalarda bu sürede giderek artan takipne, dispne, hipoksi durumları görülür. Hastaların tarif ettiği şikayetlerden en sık olanı ise öksürük ve göğüs ağrısıdır. Hastanın fizik muayenesinde oskültasyonda yaygın raller duyulabileceği gibi bazı hastalarda anlamlı bulgu saptanamayabilir. Klinik tablo hastalığın şiddeti ve gelişebilecek organ yetmezlikleri ile değişkenlik gösterir. Laboratuvar incelemelerinde hastalığa eşlikçi bulgularla beraber lökositoya sık rastlanır. Bu hastalarda laktik asidoz, respiratuar alkaloz, hipoksi ve alveol-arteriyel oksijen gradientinde artışta görülebilen durumlardır. Hastalarda çekilen akciğer grafilerinde bilateral infiltrasyonlar yaygın ve yoğun gerekli değildir. Hipokseminin derecesi radyolojik görüntüler ile korelasyon göstermemektedir. PARDS hastalarında mortalite nedenleri başlangıçta hipoksi kaynaklı iken ilerleyen aşamalarda organ yetmezliği ile ilişkilidir. [9]

2.7. Tedavi

ARDS, alveol-kapiller bariyerin inflamasyona bağlı gelişen hasarı ve proteince zengin sıvının alveolar boşluğa geçişi ile karakterize, ciddi hipokseminin görüldüğü bir solunum yetmezliği tablosudur. Son yıllarda tedavi yaklaşımında ARDS için birçok farklı model geliştirilmiş olmasına rağmen tedavinin temeli, altta yatan hastalığın tedavi etmek ve destek tedavileri sağlamaktan oluşturmaktadır. Destek tedavileri de kendi içinde farmakolojik ve non-farmakolojik olarak 2 kategoriye ayrılmaktadır. İnflamasyonu modüle eden çeşitli tedavilerin mortalite üzerinde etkisi gösterilememiş olup sadece koruyucu mekanik ventilasyon kullanımı, nöromusküler bloker kullanımı ve hastaya yüzüstü pozisyon verilmesinin, mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. [59-61]

ARDS tedavisinde pek çok farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler denenmiştir, bu tedaviler arasında glukokortikoidler, nitrik oksit, yüzey aktif maddeler, sürfaktan, antioksidan

maddeler, proteaz inhibitörleri ve pek çok diğer anti-inflamatuar tedaviler, ventilasyon stratejileri ve sıvı yönetimi bir arada yer almaktadır. Yapılan çalışmalar farmakolojik tedavilerin tam etkili olmadığını, [62] buna karşılık özellikle akciğer koruyucu ventilasyonun ARDS'nin mortalitesini düşürdüğü gözlenmiştir. [63] Yapılan bazı araştırmalarda ARDS hastalarında sıvı koruyucu stratejinin tercih edilmesi durumunda mekanik ventilasyon süresinin kısaldığı bulunmuştur. [64]

2.7.1. Altta Yatan Nedenin Tedavisi

Pediyatrik ARDS tablolarında enfeksiyon kaynaklı durumlarda ilk yapılması gereken uygun antibiyoterapinin başlanmasıdır. Sekonder nedenler kaynaklı ARDS tablolarında öncelikle sepsis ve neden olan kaynak için tedavi planlamaları yapılması gerekli iken, primer ARDS tablolarında nazokomiyal pnömoninin tedavisi öncelikle düşünülmelidir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde sedatif ve parolitik ajanların kullanımı, uzamış entübasyon ve aspirasyon gibi durumlar ile ilişkili gelişebilen ventilatör ilişkili pnömoniler diğer başlıca faktörlerdendir. Ventilatör ile ilişkili pnömoni tablosu ARDS'nin en sık görülen geç dönem komplikasyonudur. Genellikle hastalığın yedinci gününden itibaren uzamış entübasyon, sık aspire etme ve yetersiz beslenme ventilatör ilişkili pnömoni oluşumunda ön planda bulunmaktadır. [65] Mekanik ventilasyonla ilişkili pnömoninin sıklığı %15-60 arasında değişkenlik göstermektedir. Ventilatör ilişkili akciğer enfeksiyonunda etkenler Streptococcus, pneumonia, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus gibi mikroorganizmalarla beraber yoğun bakım merkezlerinde sıkça karşılaşılan diğer Gram (-) bakteriler gibi etkenlerdir. Klinikte pürülan sekresyonla beraber olan öksürük, vücut sıcaklığı yüksekliği, akciğer görüntülemesinde yeni konsolidasyon alanlarının görülmesi ve ventilasyon/perfüzyon oranında (V/Q) kötüleşme uyarıcı olmalıdır. Enfeksiyonun şiddetine göre 8 gün ile 15 gün uygun antibiyoterapi uygulanması ventilatörle ilişkili pnömoni tedavisinde etkili bulunmuştur. [66] Fakat tüm tedavi protokollerine rağmen mortalite ARDS vakalarında %80 düzeyindedir.

2.7.2. ARDS' de Non-farmakolojik Destek Tedavileri

2.7.2.1. ARDS Sıvı Yönetimi-Hemodinamik Destek

ARDS tablolarında akciğer konsolide olan sıvı inflamasyon kaynaklı oluşan eksüda yapısındadır. Bu sıvı, sıvı dengesinden etkilenmez ve diüretik tedaviler pnömoninin neden olduğu bu sıvı kaçağı üzerinde etkisizdir. Fakat sıvı dengesinde pozitif dengeden kaçınmak olası plevral efüzyon gibi solunum yetmezliğini şiddetlendirebilecek durumları önlemede önemlidir. Yapılan araştırmalar, pozitif sıvı dengesinin engellenmesinin hem mekanik ventilatöre bağlı geçen sürenin azalmasında hem de mortalitenin düşmesinde etkili olduğunu göstermiştir. [64, 67] Bu arada olası bir sıvı eksikliği durumu mekanik ventilasyon sırasında oluşan pozitif intratorasik basınç yükselişi ve buna bağlı kalp debisinin azalma eğilimi nedeniyle önem arz etmektedir. ARDS'de sıvı yönetiminin amacı kan volümü, kalp debisi ve oksijen sunumunu optimum düzeyde tutacak minimum pulmoner kapiller oklüzyon basıncını bulup bunu sabit şekilde sağlamaktır. [68] Damar dışında olan pulmoner sıvı düzeyinin düşük tutulduğu çalışmaların sonuçlarında ARDS tablosunda mortalitenin anlamlı şekilde düşük bulunduğu görülmektedir. [69]

2.7.2.2. Transfüzyon

Anemi, pek çok kritik ve yoğun bakımda takip edilen hastada görülmektedir. Genellikle yoğun bakımda takip edilen hastaların %95'inde yoğun bakım kabulünün 3.gününden sonra anemi tablosu görülür. [70, 71] Aneminin sebebi multifaktöriyeldir. Tanı amacıyla yapılan tekrarlayan kan alımları en sık anemi nedeni iken, intravasküler hemoliz, koagülopatiler, beslenme yetersizliği, gastrointestinal sistem kaynaklı kayıplar, yara yeri kanamaları, efektif olmayan eritrosit üretimi de diğer sık görülen sebeplerdir. Ayrıca yoğun bakım hastalarında görülen aneminin bir nedeni de hastalarda inflamasyonu tetikleyen proinflamatuvar sitokinler kaynaklı kemik iliğinin doğrudan inhibisyonu ve hastalarda eritropoetin sentezinin baskılanması durumudur. [72]

Bu nedenle yoğun bakım ünitelerinde dokulardaki oksijenlenmenin düzeltilmesi amacıyla sıklıkla eritrosit transfüzyonu uygulaması yapılmaktadır. Fakat yapılan transfüzyonda depolanan kanda bulunan eritrositlerde ATP ve 2,3 difosfogliserat miktarlarında azalmaya bağlı eritrosit yapılarının oksijen taşıma yeteneği ve oksijenin dokuya sunulması belli oranda bozulmaktadır. Yapılan kan transfüzyonlarının dokudaki oksijenlenme ve dokunun mikro sirkülasyonunu ne oranda etkilediği konusunda pek çok çalışma vardır. Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) çalışmasında hastalar Hb'nin 10-12 gr/dl arasında belirlendiği serbest transfüzyon grubu ile Hb değerinin 7-9 gr/dl arasında belirlendiği kısıtlanmış transfüzyon grubu karşılaştırılmıştır. Her iki transfüzyon grubunun saptanan 30 günlük mortalite oranları arasında farklılık bulunmaz iken, kısıtlanmış transfüzyon uygulanan grup için hastane mortalitesi daha düşük bulunmuştur. [73] Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan transfüzyon alt sınırı 8,6 gr/dl olarak belirlenen CRIT (Anemia and blood transfusion in the critically ill) çalışmasında, hastaya uygulanan transfüzyon miktarı yükseldikçe hastanede ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresinin yükseldiği buna ek olarak transfüzyon uygulaması yapılmayan hastalarda mortalite oranı daha düşük saptanmıştır. [74] 3147 hastanın karşılaştırılması ile yapılan SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients) çalışmasında diğer çalışmaların göre farklı olarak transfüzyon uygulaması yapılmayan grupta mortalitenin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. [75] PALICC, kanama, şiddetli hipoksemi, siyanotik kalp hastalığı durumları dışında kalan PARDS tablosundaki çocuklarda hemoglobin değerinin 7,0 g/dL düzeyinden aşağıda olduğu durumları eritrosit transfüzyonu için alt sınır olarak kabul edilmesini önermiştir. [19]

2.7.2.3. Pron Pozisyonu

Pulmoner gaz değişiminin iyileştirilmesi amacıyla sırt üstü yatar pozisyonundan hastanın pron pozisyonuna alınması akciğerlerin az havalandan arka kısımlarının havalandanmanının daha iyi olduğu ön kısımlara doğru kanlanma artışı sağlamaktadır. Pron pozisyonunun tek başına

uygulanmasının ARDS tablolarında mortalite etkisi düşük olarak bulunmasına rağmen pron pozisyonu ile koruyucu mekanik ventilasyonu birleştiren bir çalışmada, şiddetli ARDS tablolı hastalarda ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 100 \text{ mm Hg}$) mortalite oranı beklenenden daha düşük olarak saptanmıştır. [76] Rutin kullanımda hastalara pron pozisyonu verilmesi önerilmese de ağır ARDS tablolarında oksijenizasyonda düzelme olmadığı durumlarda mekanik ventilasyonun ilk zamanlarında (ilk 3 gün) uygulanmalıdır. [77]

Akciğer hasarının erken dönemleri ve sekonder ARDS tablolarında pron pozisyonuna verilen iyileşme yanıtı daha iyidir. ARDS tablolarında indirekt ya da sekonder kaynaklı tablolarda esas patoloji akciğerin interstisyel sıvı fazlalığı ve oluşan atelektaziler iken, primer tablolarda pulmoner konsolidasyon esas patolojik durumdur. Yapılan çalışmalarda bu nedenle primer ARDS tablolarının pron pozisyonundan iyi bir tedavi yanıtı sağlamadığını göstermiştir. [78]

2.7.2.4. Ekstra Korporeal Membran Oksijenizasyonu (ECMO)

Refrakter hipoksemili hastalarda diğer bilinen tedavilerin işe yaramadığı durumlarda ECMO programı olan merkezlerde kullanılan bir yöntemdir. ECMO'nun başarısı yapılan çalışmalarda değişken olarak saptanmıştır. ECMO, refrakter hipoksemili hastalarda değişken bir başarıya sahiptir. [79] Hasta akciğer koruyucu ve oksijenizasyonu arttırıcı yöntemler kullanılmasına rağmen akciğer fonksiyonları tam yerine getirilemiyor, gaz değişimi yetersiz kalıyorsa tedavi planlamasında ECMO'ya geçiş düşünülmelidir. Olası akciğer transplantasyonu düşünülen ya da geri dönüşümlü pulmoner yetmezliği olan hastalarda ECMO uygulanmalıdır. ECMO tedavisinde hastanın kliniği ve öyküsü dikkatli şekilde incelenmelidir. Mekanik ventilasyonda destek ihtiyacı fazla olan hastalar ECMO kullanımı için değerlendirilmelidir. Ancak bu durum kesin bir endikasyon değildir. [80] ECMO uygulamasının olası başarı durumunun değerlendirilmesinde hastanın ECMO sonrasında 24 saat yaşamını devam ettirebilmesi kullanılır. [80]

2.7.2.4. Mekanik Ventilasyon Desteği

Mekanik ventilasyon, dış bir makine yardımı ile patolojik neden ortadan kaldırılana kadar oluşan ventilasyon ve Oksijenizasyon ihtiyaının sağlanmasıdır. Mekanik ventilasyonun amacı oksijenizasyonun ve alveolar düzeyde ventilasyon ihtiyaını karşılamaktır. Pediatrik hastalarda mekanik ventilasyonun desteği sağlanması en temel amacı asit-baz dengesi ile oksijen-karbondioksit değişiminde bir dengenin kurulması ve devam ettirilmesidir. Mekanik ventilasyon desteğinin fizyolojik ve klinik olarak amaçları 2 grupta sınıflandırılır. [81, 82]

2.7.2.4.1. Temel Amaçlar

- a. Pulmoner gaz değişiminin desteklenmesi ve düzeltilmesi: pulmoner gaz değişiminin düzeltilmesi sürecinde en önemli amaç arteriyel oksijenizasyonun (PaO_2 , SpO_2) düzeltilmesidir. Bazı durumlar (kronik akciğer hastalığı, ARDS, konjenital kalp hastalıkları) haricinde hedeflenen oksijen satürasyonu $>92\%$, PaO_2 ise >60 mmHg'dır. Bir diğer amaç ise Alveolar ventilasyonun desteklenmesidir (arteriyel pCO_2 ve pH 'nın normale dönmesi). Karbondioksit elimine edilmesini ve kan gazındaki düzeyini etkileyen birçok faktör vardır. Dakikada yapılan ventilasyonu (MV), tidal hacim (VT), ölü boşluk (VD) ve CO_2 üretimi kandaki CO_2 düzeyi etkileyen faktörlerdir. Mekanik ventilatör desteği alan hastalarda VD/VT oranı sağlıklı bireylere oranla artmıştır. Hedeflenen arteriyel karbondioksit düzeyi 35-45 mm Hg arasındadır. Kafa içi basınç artış sendromu(KİBAS) olan hastalarda kontrollü hiperventilasyon ve ARDS olan hastalarda kontrollü hipoventilasyon ve permisif hiperkapni uygulaması ile bu aralık değişkenlik gösterebilir.[81, 82]
- b. Solunum mekaniğini düzeltilmesi: İnspiryum sonundaki akciğer hacminin artırılması atelektazilerin önlenmesinde önemlidir. Bu sayede oksijenizasyon sağlanırken akciğer kompliyansı da düzelir. İnterstisyel akciğer hastalıkları, ARDS gibi fonksiyonel

rezidüel kapasitenin azaldığı ve PaO₂ 'nin düştüğü durumlarda ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) uygulaması fonksiyonel rezidüel kapasitenin artırılmasını sağlar.[81, 82]

- c. Solunum işinin azaltılması: Akciğer kompliyansında oluşan azalma ve hava yolu direncindeki artış solunum işini artırır. Solunumun gerçekleşmesi için harcanan oksijen miktarı artar. Diğer bir amaç, solunum işi için harcanan enerjinin azaltılmasıdır.[81, 82]

2.7.2.4.2. Klinik Amaçlar

1. Spontane solunumu gerçekleştiremeyen veya apneik solunumu olan hastada solunumun sağlanması
2. Hipoksemi durumunun düzeltilmesi
3. Solunumsal asidozun önlenmesi
4. Atelektazilerin önlenmesi ve var olan atelektazilerin açılması
5. Sistemik ve miyokardiyal oksijen tüketiminin azaltılması
6. Kafa içi basıncının düşürülmesi
7. Solunum kaslarının yetersiz ve yorgun olduğu durumlarda (miyopati, nöromusküler hastalıklar, sedasyon, nöromusküler bloka) solunum desteğinin sağlanması
8. Göğüs duvarının bütünlüğünü korunması

Mekanik ventilasyon yaşamı destekleyici tedavilerden olduğu için esas amaç akciğerlere daha fazla hasar oluşmadan ve komplikasyonlardan kaçınmak olmalıdır. [81, 82]

2.7.2.5. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Non-invaziv ventilasyon (NIV), hastanın burnu ve/veya ağzı yoluyla bir maske ya da prong kullanılması ile ventilasyon desteğinin sağlanmasıdır. İlk olarak 1980'li yılların sonlarında noktürnal hipoventilasyonu olan hastalar için NIV tanıtıldı. İlerleyen yıllarda farklı nedenler kaynaklı oluşan hem kronik hem de akut solunum yetmezliği tablolarına sahip çocuk hastalarda kullanılmaya başlandı. [83] NIV günümüzde bazı durumlarda ilk tercih

basamağındaki tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu durumlar nöromüsküler, akciğer ve göğüs duvarının bozuklukları ile ilişkili kronik hiperkapnik solunum yetmezliğidir. [84]

NIV, akut hipoksi ile seyreden solunum yetmezliğinde denenebilir, olası yetersiz kaldığı durumlarda invaziv Mekanik Ventilasyona geçilebilir. Nöromüsküler hastalığı tablosu olan çocuklarda uzun dönemde evde solunum desteğinin sağlanması için kullanılmaktadır. Ayrıca invaziv Mekanik Ventilasyon tedavisinden ayrılma aşamasında da destek tedavisi olarak kullanılmaktadır. [81, 82]

Non-invaziv ventilasyonun ilk amacı olası endotrakeal aspirasyon ve trakeostomi durumlarından kaçınılmasıdır. NIV' un diğer avantajları ise; nazokomiyal pnömoni riskinde meydana gelen azalma, sedasyon gereksiniminde azalma, enteral beslenme tolerasyonunun daha iyi olması ve hastanın daha kolay hareket edebilmesidir. [83] Non-invaziv mekanik ventilasyon tedavisi hem sedatiflere olan ihtiyacı azaltması hem de mekanik ventilasyona bağlı komplikasyonların daha az görülmesi nedeniyle son yıllarda daha çok kullanılmaktadır. ARDS' nin erken dönemlerinde uygun vakalar ve tecrübeli bir ekip ile denenebilir. Olası uygunluk açısından ilk akla gelecek hasta gruplarından birisi immünsüpresyon durumu olan hastalardır. [79] Fakat NIV' in kontrendike olduğu bazı durumlarda mevcuttur (Tablo 6). [85]

Tablo 6. Non-invaziv mekanik ventilasyonun kontrendikasyonları

Kardiyak veya solunumsal arrest
Solunum sistemi dışında organ yetmezliği
• Ciddi ensefalopati durumu(GKS <10)
• Ciddi üst gastrointestinal kaynaklı kanama
• Hemodinamik stabilizasyonun bozulması veya stabil halde olmayan kardiyak aritmi
Yüzde ameliyat veya nöroşirurjik ameliyat, travma veya deformite
Sekresyonlarını temizlemede yetersizlik
Yüzde ameliyat veya nöroşirurjik ameliyat, travma veya deformite
Havayolu koruyucu reflekslerin ve kooperasyonun yetersizliği
Aspirasyon için yüksek risk

2.7.2.6. İnvaziv Mekanik Ventilasyon

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanmasında temel amacı solunum yetmezliği ve hipoksemi tabloları olan hastalara destek tedavisi sağlamaktır. ARDS vakalarının prognozunu direk etkileyen başlıca faktör mekanik ventilasyon uygulanması durumudur. [86] Non-invaziv mekanik ventilasyon kullanımının artmış olmasına rağmen belli hasta gruplarında yüksek frekanslı ve konvansiyonel ossilatuar ventilasyon gereksinimi olmaktadır. [83] İnvaziv mekanik ventilasyon gereksiniminin belirlenmesinde hekimin klinik kanaati hastaların laboratuvar değerlerinden daha önemlidir. Mekanik ventilatörde bazı temel terimler kullanılmaktadır.

1. PEEP (positive end-expiratory pressure): Mekanik Ventilasyon sırasında ekspiryum sonunda hastaya verilen basınçtır. PEEP uygulaması alveollerde oluşan kollapsı durumunu azaltmak amacıyla uygulanır ve genelde 5 cm H₂O değeri ile uygulanmaya başlanır. Oksijenizasyonun sağlanmasının zorlu olduğu ARDS tablolarında bu değer arttırılır. PEEP değerinin yüksek olmasının meydana getirdiği olumsuz etki venöz geri dönüşün azalmasıdır. Kalp yetmezliği tanısı olan bazı hasta gruplarında bu durum hipotansiyona neden olabilir. [87, 88]

2. PIP (peak inspiratory pressure): Mekanik ventilatör tarafından inspiyumda hastaya uygulanan maksimum hava yolu basıncıdır. Hastayı baro-travmadan korumak için PIP değerinin yüksek olmasından (>35-40 cmH₂O) kaçınılması gereklidir.

3. FiO₂ (Fraction of Inspired Oxygen): Mekanik ventilasyon esnasında ventilatörün hastaya verdiği havanın içeriğindeki oksijen konsantrasyonudur. Normal şartlarda oda havasında %21 olan oran cihaz tarafından %100 oranına kadar yükseltilebilir.

4. Ortalama Hava Yolu Basıncı (MAP): Tüm solunum döngüsü boyunca akciğere uygulanan ortalama basınçtır. FiO₂ ile istenen oksijenizasyon sağlanamadığında MAP artırılarak hedeflenen satürasyon ve PaO₂ değerlerine ulaşılabilir.

5. Solunum sayısı (frekans): Mekanik ventilasyonda cihaz tarafından hastaya dakikada sağlanan zorunlu solunum sayısıdır. Hastanın yaşına ve kliniğine göre bu değer değişkenlik gösterebilir.
6. İnspiryum zamanı ve İnspiryum-Ekspiryum Oranı (I:E): Mekanik ventilatör tarafından gerçekleştirilen toplam döngü inspiryum ve ekspiryum zamanının toplamıdır. I:E oranı solunum hızına göre ayarlanır. Pasif bir olay olan ekspiryum da alveollerin boşalması için daha fazla süreye ihtiyaç vardır. Genellikle çocuk hastalarda uygulanan mekanik ventilasyon işleminde I: E, 1:2 veya 1:3 oranında yapılır.
7. PS (Pressure support= Basınç desteği): Mekanik ventilasyon sırasında ventilatörün karşılaştığı direnç miktarına göre ayarlanır. Bu direnci oluşumundaki temel bileşenler endotrakeal tüp veya trakeostomi tüpünün boyutu ve solunum devresinin kendisi tarafından oluşturulur.
8. VT (Tidal volüm): Mekanik ventilasyon sırasında hastaya solutulan gaz hacmini gösterir. Hedef VT değeri 8-10 ml/kg'dır, ancak bu değerler ARDS tablolarında 5-6 ml/kg olarak ayarlanabilir.
9. Tetikleme-Trigger: mekanik ventilasyonu sağlayan ventilatörün hastanın spontane solunumunu hissetmesidir. Trigger birimi basınç ya da akım (flow) olarak olabilir. Her iki belirteçte de sayısal değer azaldıkça ventilatör hastanın spontane solunumuna daha hassas hale gelir. [81, 82] [88]

İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları Tablo 7'de gösterilmiştir. [88]

Tablo 7. İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları

FiO2 %0,6 iken PaO2 <60 mmHg olması (Siyanotik kalp hastalığı yokluğunda)	Kardiyak arrest
PaCO2 ≥50 mmHg (Akut gelişmiş ve tedaviye yanıtızsız)	Dolaşım yetersizliği, şok
Pulmoner sekresyonların kontrolü (Ödem, pnömoni, boğulma)	Hava yolu koruyucu reflekslerin kaybı
Solunum hızının yaş için kabul edilebilir normal sınırların çok üzerinde olması	Transport durumunda yukarıdakilerden herhangi birinin gelişme ihtimali
Üst hava yolları obstrüksiyonu veya obstrüksiyon tehlikesi	Genel anestezi, ağır sedasyon, kas gevşetici
Herhangi bir nedenden dolayı apne ve hipoventilasyon	Ciddi baş, boyun veya yüz yaralanmaları
Zehirlenme durumlarında	Glasgow Koma Skoru<8

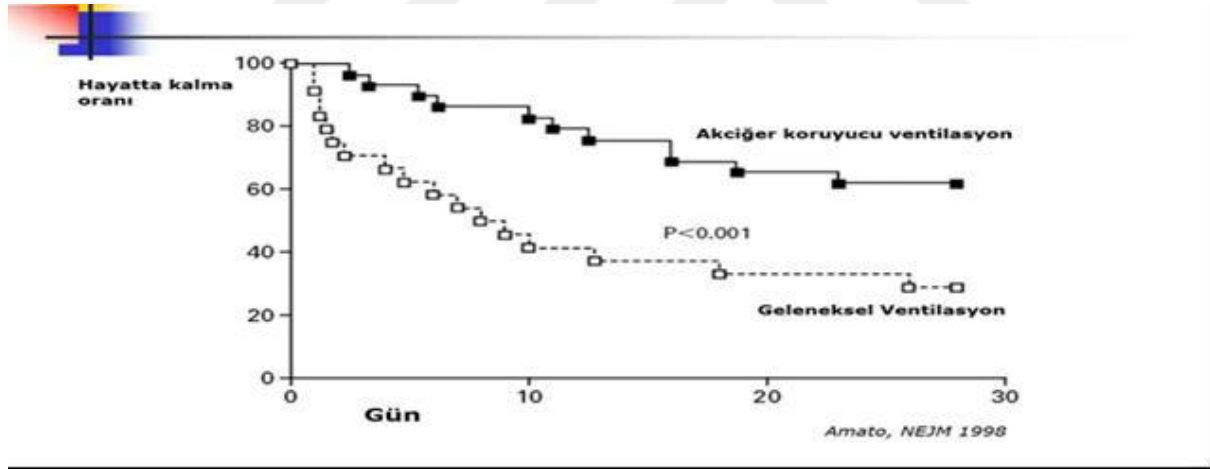
2.7.2.6.1. Akciğer Koruyucu Ventilasyon

Akciğer koruyucu ventilasyon, hayat kurtaran ve ileri yaşam desteğinde vazgeçilmez bir öğesidir. Mekanik ventilasyon uygulaması sırasında masif alveolar kollaps, alveollerde tekrarlayan açılıp kapanma döngüsü ve alveollerde oluşan aşırı gerilme alveolar hasar oluşturabilir hatta oluşan hasarı arttırabilir. Mekanik ventilasyon uygulamalarında oluşabilen ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VİAH) görülen en önemli mekanik ventilasyon komplikasyonlarından biridir. VİAH'ın oluşum mekanizması baro-travma ile oluşan diğer hava yolu hasarlanmalarından farklılık gösterir. Baro-travma ile oluşan hasarlar kendisini pnömomediastinum, pnömotoraks veya subkütan amfizem gibi tablolar ile gösterir. VİAH oluşumunda iki neden öne çıkar. Bunlar volutravma ve atelettotravmadır. [89, 90] Bu mekanizmalara ek olarak biyotravma ile de hücre düzeyinde immün aktivasyon için etkili mediatörlerin salınması ve bu aktivasyon sonrasında gelişen inflamatuvar süreçler ile VİAH tablosunda çoklu organ yetmezliği gelişebilir. Bu nedenle mekanik ventilasyon ilişkili sekonder hasardan korunmak için akciğer koruyucu ventilasyon kavramı ortaya çıkmıştır. Ana amaç ventilatöre bağlı akciğer hasarı oluşumunu engellemek iken, akciğer ve kan arasındaki gaz değişiminin yeterli düzeyde tutulmasıdır.

Akciğer koruyucu ventilasyonda dikkat edilecek bazı durumlar:

- Akciğerde oluşan bölgesel aşırı gerilmeyi önlemek (“Baby lung” konsepti)
- Alveollerde tekrar eden açılıp kapanma döngüsünü önlenmesi(Açık akciğer konsepti)
- Permisif hiperkapni
- Permisif hipoksemi [91]

ARDS tablolarında akciğer koruyucu ventilasyon kullanılması prognozun iyi gidişatı açısından önemlidir. [86, 92-94] Hastalar düşük tidal volüm ve yüksek PEEP basıncı uygulaması yapılmasının yanında driving basıncının 20 cmH₂O değerinin altında uygulandığı çalışmada Amato ve ark. [95] mortalitede azalma olduğu göstermiştir. Akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerinin kullanılması PALICC’ te VİAH oluşumunu önlemede önerilmektedir. Akciğer koruyucu ventilasyonun mortalite üzerine etkisi Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2: Akciğer koruyucu ventilasyonun mortalite üzerine etkisi

2.7.2.6.2. PEEP (Pozitif End-Ekspiratuar Pressure)

PEEP (Pozitif End-Ekspiratuar Pressure), alveollerde kollapsı ve atelektazi oluşumunu önlemek ve “açılma-kapanma hasarını” azaltmak için uygulanır. Şiddetli Pediatrik ARDS tablolarında oksijenizasyon ve hemodinamiğe göre düzenlenen orta düzey PEEP basınçlarının (10-15 cm H₂O) uygulanması önerilmektedir. Şiddetli PARDS tablolarında plato basınçları ile bağlantılı olarak 15 cm H₂O üzerinde PEEP değerlerinin kullanılması gerekmektedir. Yapılan

araştırmalarda daha yüksek PEEP seviyeleri kullanılması ARDS tablolarında mekanik ventilasyon süresinin kısalması ve sağkalım sürelerinde sınırda bir artış sağladığı görülmektedir. [59] PEEP titrasyonunun düzenlenmesinde oksijen sunumu, solunum sistemi kompliyansı ve hemodinamik belirteçler yakın takip edilmelidir. Yapılan çalışmalarda Akciğer Sürücü Basınç değerinin (driving pressure=akciğer plato basıncı-PEEP) ARDS prognozunun belirlenmesinde ve mortalite ile korelasyonun saptanmasında iyi bir faktör olabileceği belirtilmektedir. [86]

2.7.2.6.3. Ventilasyon Modu

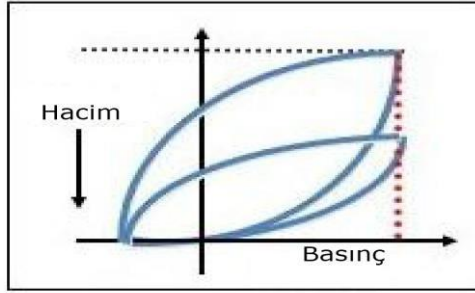
ARDS tablolarında akciğerler homojen şekilde etkilenmediği görülmektedir. ARDS tablosunda bazı bölgeler hiç etkilenme olmazken, bazı bölgelerde konsolidasyon ve nekroz alanları gelişebilir. Yapılan incelemelerde genellikle orta düzey etkilenen dokular görülür. Oluşan lezyonlara bağlı olarak gaz değişimi aynı oranda etkilenir. Konsolidasyon oluşan alanlarda alveoller gaz değişim özelliklerini kaybederken, orta düzey etkilenen alanlarda alveollerde kollaps olmuştur. Ancak bu alanlar yeniden açılabilir ve gaz değişimine devam edebilir. Pozitif basınçlı invaziv mekanik ventilasyon uygulaması temel olarak basınç kontrollü ve hacim kontrollü olmak üzere iki gruba ayrılır. Sabit bir tidal volümün sağlandığı ventilasyon modu volüm kontrollü moddur. İnspiratuar basınç sınırlandırılabilmesine rağmen, ARDS tablolarında akciğer kompliyansı azalmış ve heterojenite oluştuğu için akciğer dokusu farklı oranlarda etkilenir. Hastaya uygulanan sabit basınç değeri ile yeterli tidal volümün sağlanması için kullanılan mekanik ventilasyon basınç kontrollü mekanik ventilasyondur. Doğru mekanik ventilasyonun uygulanması akciğerlerdeki inflamatuvar süreçleri başlatabilir ya da mevcut inflamasyon durumlarının artışına neden olarak uzak organ disfonksiyonuna neden olabilir.[96] Kompliyansı azalan akciğer dokusunun farklı ventilasyon modlarında oluşturduğu basınç- hacim grafiği şekil 3’de gösterilmiştir. ARDS tablolarında uygulanan mekanik ventilasyon modlarının birbirlerine üstünlüğünün olmadığı çalışmalarda görülmektedir. PARDS

tablolarında yapılan çalışmalar bu nedenle mekanik ventilasyonda herhangi bir mod önerisinde bulunmamaktadır. [96]

Basınç Kontrollü Ventilasyon

Kompliyans ↓

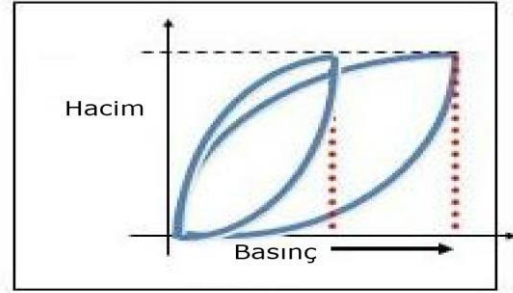
Azalmış Tidal Volüm



Hacim Kontrollü Ventilasyon

Kompliyans ↓

Artmış İnspiratuar Basınç



Şekil 3. Azalmış kompliyans ile mod ilişkisi

2.7.3. Farmakolojik Destek Tedavileri

2.7.3.1. Kortikosteroidler

Steroidler birçok inflamatuvar ve profibrotik mediatörün oluşumunu baskılamaktadır. Yapılan çalışmalarda erken dönem ARDS tablolarında yüksek doz metil prednizolon kullanımının yararı gösterilememiştir. Ancak proliferatif safhada steroid kullanımının proinflamatuvar mediyatörlerin artışını sağlayarak sitokin aktivasyonunu baskılayıp morbiditenin azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir. [97]

Yapılan bir çalışmada Meduri ve arkadaşları 9 ARDS tanısı olan hastada tablonun başlangıcından itibaren 7.gününde 2 mg/kg metil prednizolon tedavisi tedavi planlarına eklenmiştir. Tedavi eklenmesinden 5 gün sonra 6 hastanın kliniğinin iyileştiği gözlenmiştir. [98] Başka bir çalışmada 25 ARDS tablosuna sahip hastada tablonun 15. Günde 2mg/kg metil prednizolon uygulanmış. Uygulamadan 7 gün sonrasında hastalarda %76 oranında iyileşme gözlenmiştir.[99] Rastgele olarak yapılan başka bir çalışmada şiddetli ARDS tablosuna sahip yetişkin hastalarda tablonun başlangıcından sonraki 7. Günden sonra uygulanan uzun süreli

metil prednizolon tedavisinin oluşan akciğer hasarında iyileşme, MODS skorları ve mortalite oranında dūřme sağladığı gözlenmiştir. [100]

ARDS tablosunda steroid tedavisi uygulanmasının etkinliğini değerlendirilen çok fazla çalışma vardır. Yapılan çalışmalarda steroid tedavisinin sağkalım oranları üzerinde anlamlı bir etkisi saptanamamıştır. [101] Buna rağmen steroid tedavisi inflamasyon belirteçlerinin azalması (hem pulmoner hem de sistemik inflamasyon), gaz değişiminin iyileştirmesi, mekanik ventilasyon ihtiyaı sūresinde azalma ve yoğun bakım ūnitesinde yatış sūresinin kısalması durumlarına katkısı mevcuttur. [101] Yapılan alışmalar sonrasında steroid tedavisi yalnızca şiddetli ARDS tablolarının erken safhasında ve başarı elde edilemeyen ARDS tablolarında önerilmektedir.[67] Henūz steroid tedavisinin etkinliği ve gūvenilirlięinin belirlenmesinde yeterli çalışma yoktur. Kapsamlı ve randomize pek çok farklı çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır. [79]

Glukokortikoidlerin uzun sūreli kullanımında PaO₂/FiO₂'de ve sistemik inflamasyon belirteçlerinde belirgin iyileřme; nōtrofil sayısı, mekanik ventilasyona ihtiyaç duyma sūresi ve yoęun bakım takip sūresinde belirgin azalma saęladıęı çalıřmalarda bildirilmiřtir. Yapılan çalıřmalarda gerçekleřen mekanik ventilasyon sūresindeki dūřūřūn dūřūk tidal volūmlū ventilasyon veya konservatif sıvı yōnetimi uygulamalarında gōrūlen dūřūřten fazla olduęu gōrūlmektedir. Dūřūk tidal volūm uygulaması, sistemik inflamasyon belirtilerinin gerilemesi ve ekstra anti inflamatuvar farmakolojik tedavi kullanımında klinik tablonun hızlı rezole olarak erken ekstūbasyon saęlanmasına katkı saęlayabilir. [101]

2.7.3.2. Sūrfaktan

ARDS tablosu olan hastalarda sūrfaktan miktarının azlıęı ve fonksiyonel olarak anormal olduęu gōrūlmektedir.[102] Alveolar alana geçen plazma proteinlerinin ve inflamatuvar mediatōrlerin sūrfaktan yapısında ve fonksiyonunda bozulmaya neden olduęu gōrūlmūřtur. [103, 104] ARDS tablolarında uygulanan sūrfaktan replasman tedavisi kollabe olan akcięer

alanlarının açılması, akciğer kompliyansının artırılması, intra pulmoner şanti azaltılması, morbidite ve mortalitenin azaltılmasını amaçlamaktadır. Yapılan çalışmalarda ciddi ARDS'li bir çocuk hasta grubunda yapılan bir çalışmada sürfaktan tedavisinin pnömoni tablosu olmayanlarda ve $PaO_2/FiO_2 \geq 65$ olanlarda oksijenizasyonda artış olduğu saptanmıştır.[103] 7 çocuk üzerinde yapılan başka bir çalışmada sürfaktan kullanımının mortalite oranlarında fark oluşturmadığı, ancak pulmoner dinamik kompliyansın iyileşmesini sağladığı görülmüştür. [105] 42 çocuk üzerinde prospektif randomize çalışmada oksijenizasyonun artması ve mekanik ventilasyon süresinin azalmasında sürfaktan kullanımının etkisi görülmektedir. Ancak mortalite oranlarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. [106] ARDS tablosunda en yaygın sürfaktan kullanımı yenidoğan döneminde görülen yenidoğan respiratuar distress sendromudur (RDS). RDS tedavisinde sürfaktan kullanımının başarısına rağmen sürfaktan tedavisinin ARDS' de rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir. Fakat likit ventilasyon ve nitrik oksit inhalasyonu tedavileri ile kombine edildiğinde fizyolojik etkinliği arttırabileceği görülmüştür. [107]

2.7.3.3. İn hale Nitrik Oksit

Nitrik oksit, pulmoner bir vazodilatör olarak ARDS tablolarında ölü boşluklara akışı arttırıp arteriyel oksijenizasyonu iyileştirmektedir. [108] Fakat burada gerçekleşen oksijenizasyon artışı geçici (1-4 gün) ve sağkalım oranına etkisi gösterilememiştir.[109] İn hale nitrit oksit (İNO) tedavisi pulmoner hipertansiyon veya sağ ventrikül yetmezliği tanılarında kullanılabilir. İn hale nitrik oksit (İNO) tedavisi, ECMO uygulamasına geçişte ya da tüm tedavilere rağmen mortalite riski fazla olan ağır ARDS tablolarında kullanılabilir. İNO immün süpresan durumu olanlarda daha etkili olabileceği bulunmuştur. [110] İNO uygulamasında oksijenizasyonda düzelmenin ilk 12-24 saatte olması beklenir. Beklenen etki oluşmadığı durumlarda toksisite riski nedeniyle tedavi kesilmelidir. [110]

2.7.4. Sedasyon/Analjezi/Kas Gevşetici

Sedasyon ve analjezi, hastanın mekanik ventilasyona olan uyumunun artmasında kullanılmaktadır. Bu uygulamalarda mekanik ventilasyon sırasında hastanın oksijen sunumu ve tüketimini optimize etmede faydalıdır. Sedasyonun yeterli gelmediği mekanik ventilasyon uygulamalarında hasta uyumu için kas gevşetici ilaçlarda kullanılmaktadır. Ancak kas gevşetici uygulamaları ve uzun süreli sedatif uygulaması yapılan tablolarda kritik hastalık polinöropatisi ve miyopati tabloları gelişebileceği için yakın takip önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda oluşabilecek polinöropati ve miyopati tabloları steroid tedavisi ile kombine kullanımlarda arttığı gösterilmiştir. Böbrek yetmezliği tablosu bulunan hastalarda pancuronium, rocuronium ve vecuronium gibi böbrekten uzaklaştırılan ilaçların etki süresi ve yan etkileri artabileceği konusunda dikkat edilmelidir. Bu nedenle bu tablodaki hastalarda cisatracurium tercih edilmelidir. Bir başak durumda konvülsiyon riski olan hastalarda kas gevşetici ilaç kullanımı gerekli ise bu hastalar elektrosefalografi ile takip edilmelidir. Tüm bu yan etkilerden kaçınmanın en iyi yolu yeterli ve etkili en az doz ile uygulamaların yapılmasıdır. [91]

3. CİVANPERÇEMİ (ACHILLEA MİLLEFOLIUM)

Asteraceae familyasından olan AM, bin yıldan uzun süredir tıbbi kullanımda olan çok yıllar yaşayan otsu bir bitkidir. [111] Civanperçemi (*Achillea Millefolium* (AM)), dünyanın pek çok farklı yerinde görülmekle birlikte özellikle Asya, Avrupa ve Amerika kıtalarında genellikle haziran ve eylül ayları arasında yetişen bir bitkidir.[112, 113] Ülkemizde Kandil çiçeği, Akbaşı, Yaşlı adam, Biberi, Asker yarası, Bin bir yaprak otu ve Barsama otu gibi pek çok farklı yöresel ismi bulunmaktadır. Bitkini yaprakları tüylü ve parçalı yapıda, çiçekleri; beyaz, fildişi beyazı, soluk sarı ya da altın sarısı renktedir. AM genellikle azot açısından zengin toprak yapısında olan ve güneşin fazla olduğu yerlerde çayırlarda, tarla ve yol kenarları alanlarda kümeler halinde yetişmektedir (Şekil 4) [114]



Şekil 4: Civanperçemi (*Achillea Millefolium*)’nin genel görünümü

Yapısında pek çok biyolojik aktif madde saptanmıştır. AM’den elde edilen yağ, mavimsiye renginde, azulin, limonen, sinelol, borneol, pinenler, seskiterenler gibi etken maddeler içeren uçucu bir yapıdadır.[115]

AM, karaciğer, safra kesesi rahatsızlıklarında, menstrüel düzensizliklerde, ateşin düşürülmesinde ve kardiyovasküler rahatsızlıklarda kullanılmaktadır. [116, 117] Son dönemlerde yapılan deneysel pek çok çalışmada AM; karaciğer ve safra kesesi hastalıkları [117], gastrointestinal rahatsızlıklar [118], menstrüel düzensizlikler [119], kanama durdurucu [116], Helikobakter pilori enfeksiyonu [120] durumların yanında anti-inflamatuvar [121], ağrı kesici [122], antibakteriyel [123], anti paraziter [124] ,antispazmotik ve hepatoprotektif[125], kan basıncını düşürücü [126] olarak kullanılmıştır.

AM, genellikle toksikasyona yol açmadığı yönünde çalışmalar olsa da dikkatli kullanılmalıdır. [127] bazı bireylerde alerjik reaksiyonlara sebep olabildiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. [128] uygun süre ve dozda kullanımı halinde dermatite yol açabildiği de gösterilmiştir. [129] Laboratuvarlarda hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda çok yüksek dozda AM kullanımının ölüme neden olmadığı fakat hayvanlarda sperm miktarında aşırı artışlara neden olarak spermatogenezi bozduğu ve germ hücrelerinin nekroza uğramasına neden olduğu saptanmıştır. [130, 131]

3.1. AM'nin Antibakteriyel Etkisi

2005 yılında yapılan bir çalışmada AM bitkisinin toprak üzerine kalan kısımlarından elde edilen ekstresinin *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enteritidis* ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerine antimikrobiyal etkinliği olduğu saptanmıştır. [132] başka bir çalışmada civanperçemi bitkisinin antibakteriyel etkisi *Angelica sylvestris* ve *Phleum pratense* ile karşılaştırılmış. Bu çalışmada bitkilerin tohum kısımları kullanılmıştır. Çalışma sonucunda civanperçeminin diklorometan ve metanol ile oluşturulan ekstraktları neredeyse denenen tüm bakteri suşları üzerine diğer bitkilere göre belirgin ve geniş spektrumlu bir etki göstermiştir. [133] *Helicobakter pylori* üzerinde yapılan 2022 yılındaki bir çalışmada AM'nin *H. pylori*'ye karşı antibakteriyel etkinliği görülmüştür. Bu çalışmada ekstraktlar farklı şekillerde zenginleştirilerek 2 fraksiyona ayrılmıştır. Yapılan çalışmada

monoterpenler ve seskiterpenlerce zengin ayırıcı fraksiyon en polar fenolik bileşenlerce zengin olan çöktürülmüş fraksiyondan daha yüksek miktarda antibakteriyel aktivite ve diğerlerine göre en düşük MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) değerini göstermiştir. [134]

3.2. AM'nin Antifungal Aktivitesi

AM'nin hekzan: eter:metanol ekstresinin *Aspergillus niger* ve *Candida albicans* gibi mantar tipleri üzerine inhibisyon etkisi olduğu görülmüştür. [132] Başka bir çalışmada %20'lik AM ekstresinin *Fusarium* grubu mantarların misel gelişimini %67,57 oranında engellediği saptanmıştır. [135]

3.3. AM'nin Antiparazitik Aktivitesi

Köpeklere ait bir iç parazit olan *Babesia gibsoni* eritrositlerin fiziksel olarak yok etmektedir. Plasmodium ise malarya tablosunun oluşmasına neden olan yine eritrositler üzerine etkili bir parazittir. Yapılan çalışmalarda civanperçeminin 1 mg/ml konsantrasyonda hazırlanan ekstrelerinin bu parazit üzerinde de %80 den daha fazla oranda inhibisyon gösterdiği saptanmıştır. [124, 136]

AM'den elde edilen uçucu yapıdaki yağ üzerinde yapılan çalışmada *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia* ve *Chabertia* cinsi 4 nematod üzerinde civanperçeminden elde edilen bu uçucu yağın antihelmintik etkisi saptanmıştır.[137]

3.4. AM'nin Anti inflamatuvar Aktivitesi

Geçmişe bakıldığında AM anti inflamatuvar etkisi ile ilişkili olarak gastrointestinal sistem ve hepatobiliyer sistem rahatsızlıklarında kullanılmıştır. Bu etkisinin oluşmasındaki başlıca neden ise içerisinde bulunan fenolik asitler, tanenler, flavonoidler, uçucu yağı ve seskiterpen laktonlardır. [138] Seskiterpenlerin arazişonik asit metabolizmasını inhibisyonu bu etkiyi sağlamaktadır. [121] 2010 yılında yapılan çalışmada AM' nin çiçek salkımından elde edilen sulu ekstresinin 25-300 µg/mL konsantrasyon aralıklarında aktive makrofajlar üzerinde nitrik oksit üretimini sağlayan nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunu aşağı yönde doza bağlı

inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu alışmada PGE2 sentezi ve COX-2 düzeyleri anlamlı etkilenmemiş, GM-CSF ve IL-10 salgılanması azalıırken, TNF- α ve IL-1 β üretiminin arttığı gösterilmiştir. IL-6 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik ise saptanmamıştır. Yapılan yüksek doz çalışmalarında ise iyi bir serbest radikal uzaklaştırma aktivitesi ve ROS'ların düzeylerini düşürme özelliği olduğu grlmştir. Tüm bu sonuçlar sonrasında AM'nin antiflojistik etkisine işaret etmektedir. [139] 2017 yılında yapılan bir başka çalışmada AM'nin kuru iek başlarından elde edilen sulu ekstresinin farelerde inflamasyonu %35 oranında azalttığı saptanmıştır.[140]

3.5. AM'nin Antikanser/Antitmor Aktivitesi

AM'nin ekstresinin kanser hücreleri üzerine sitotoksiteyi indükleyici etkisi olduğu da bilinmektedir. [141] Meme kanseri (SK-Br-3, MDA-MB-435) ve lösemi (U937 ve K562) hücreleri ile yapılan bir çalışmada AM'nin tüm hücre gruplarının büyümesini doza bağımlı inhibe ettiği gösterilmiştir.[142] Yapılan diğer bir çalışmada ise AM'nin NCI-H460 (insan akciğer kanseri hücre hattı) ve HCT-15 (insan kolorektal kanseri hücre hattı) gibi hücrelere hücre profilinde değişikliklere neden olarak apoptoz seviyesini arttırdığı gösterilmiştir. [143]

MCF-7 hücrelerinde yapılan bir çalışmada ise AM'nin IC50 (hücre büyümesini %50 oranında azaltma için gerekli konsantrasyon) değerinin 23,85 $\mu\text{g/mL}$ olduğu saptanmıştır. [144]

3.6. AM'nin Antioksidan Etkisi

AM ekstresinin kurkumin, Askorbik asit ve BHT gibi bilinen antioksidanlar ile karşılaştırıldığı 2003 yılındaki çalışmada Civanperçemi' nin süper oksit radikal inhibisyonu haricinde diğer tüm testlerde diğer numunelerden daha yüksek IC50 değerini gösterdiği görülmektedir. [145] Başka bir çalışmada AM ekstresinin farklı çözücülerle hazırlanan fraksiyonları antioksidan etkinlik açısından incelendiğinde metanolün Civanperçemi için en iyi antioksidan fraksiyon hazırlama çözücüsü olduğu bulunmuştur. [144]

3.7. AM'nin Östrojenik-Antiöstrojenik aktivitesi

AM'nin östrojenik aktivitesinin olduğu çalışmalarla saptanmıştır. Bu etkinin oluşması yapısında bulunan luteloin ve apigenin gibi yüksek östrojenik bileşikler ile olmaktadır. Başka bir araştırma ise civanperçeminin yapraklarından elde edilen ham ekstresinin in vivo olarak östrojenik ya da anti-östrojenik etkinlik sergilemediğini göstermiştir. [130] 7 farklı bitkisel esansiyel yağ üzerinde yapılan in vitro östrojenik/anti-östrojenik aktivite çalışmasında AM'nin esansiyel yağının en yüksek anti-östrojenik etkinlik gösteren esansiyel yağlardan biri olduğu gösterilmiştir. [146]

Bu çalışmadaki amacımız, antioksidan ve antienflamatuvar etkileri olan *Achillea Millefolium*'un akut akciğer hasarı tedavisinde kullanılıp kullanılamayacağını test etmektir.

4. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya başlanmadan önce Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (No:2021/35)'ndan onay alındı.

4.1. AM Özütünün Hazırlanması

Mevsiminde toplanan civanperçemi çiçekleri aktarlardan satın alındı. AM çiçeğinin ekstraksiyonu maserasyon yöntemi ile gerçekleştirildi. AM çiçeğinin kuru tozunun her 100 g'ı 600 mL etanol (%95) ile karıştırıldı ve iki gün boyunca 25°C'de karanlıkta bekletildi. İki gün sonra ekstrakt karışımı süzüldü ve sıvı kısım (etanol) bir cam şişeye aktarıldı. [147] Daha sonra çözücü, 40°C'de ayarlanmış bir döner evaporator kullanılarak çıkarıldı, böylece şişede AM ekstraktı elde edilmiş oldu. Bu ekstrakt, kullanıma kadar buzdolabında +4°C'de saklandı.

4.2. Deney Modelinin Kurulması

Bu çalışmada kullanılan 200-250 gram ağırlığındaki erkek Wistar cinsi ratlar Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden satın alındı. Ratlara standart laboratuvar koşullarında (nisbi nem %50-70, oda sıcaklığı 19±2°C ve 12-h ışık, 12-h karanlık döngüsü) bakım yapıldı, standart bir diyet ve su ad libitum ile beslendi. Ratların bakımı ve uygulanacak olan tüm cerrahi işlemler hayvan hakları evrensel bildirgesine uygun olarak planlandı.

Toplam 36 adet rat randomize bir şekilde 4 gruba eşit olarak bölündü;

Sham grubundaki ratlara xylazine/ketamin anesteziyle laparotomi yapıldıktan sonra abdominal insizyon kapatıldı.

Cecal ligation and puncture (CLP) grubundaki ratlara xylazine/ketamin anestezi yapıldı, laparotomi sonrası çekum açığa çıkarıldı ve ileoçekal kapağın altından bağlandı. Çekumun distal dörtte üçlük kısmı 20 gauge'lık bir iğne ile iki kez delindi ve deliklerin açıklığını

sağlamak için küçük bir miktar dışkı ekstrüde edildi. Açığa çıkarılan çekum karın içine geri döndürüldü, ardından karın duvarı steril 6-0 cerrahi dikişler kullanılarak katmanlar halinde kapatıldı. 1 ml steril %0.9 NaCl subkutan uygulandı [148]

CLP+Achillea millefolium (CLP+AM) grubundaki ratlara aynı yöntemle CLP yapıldıktan 14 saat sonra 400 mg/kg AM ekstraktı [147] intraperitoneal yoldan verildi.

CLP+Dexametazon+AM (CLP+D) grubundaki ratlara aynı yöntemle CLP yapıldıktan 14 saat sonra 400 mg/kg AM ekstraktı ve 1,5 mg/kg dexametazon [149] intraperitoneal yoldan verildi.

4.3. Kan Alma ve Sakrifikasyon İşlemi

İşlem sonrası tel kafeslerde, oda ısısında ve aydınlık ortamda bırakılan olan tüm ratlar bu işlemlerden 18 saat sonra [150] , 90/10 mg/kg xylazine/ketamin İM anestezisi uygulandıktan sonra intrakardiyak 5ml kan alındı, ardından toraksı açıları sağ akciğerleri çıkarıldı ve histolojik değerlendirme için %10'luk tamponlu formaldehid içinde fiks edildi. Alınan kanlarda 4000 rpm 10 dk santrifüj edildikten sonra çalışılncaya kadar ependorf tüplerde -80°C'de saklandı.

4.4. Biyokimyasal Testler

Alınan kanlar inflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler olarak TNF- α ve IL-10 yanında tiyol-disülfid düzeyine bakılması için kullanıldı. TNF- α ve IL-10 (SinoGeneClon Biotech Co. Ltd., China) düzeyleri mikro ELİSA yöntemiyle kitlerin yönergelerine uygun şekilde çalışıldı. Serum tiyol-disülfid homeostazisi Erel ve ark. [151] tarafından geliştirilen yeni otomatik ölçme yöntemi ile analiz edildi, bu yöntemle native tiyol, toplam tiyol ve disülfid miktarları ölçüldü.

4.5. Histolojik Değerlendirme

Histomorfolojik inceleme için ratlardan elde edilen akciğer dokuları %10'luk formalin içinde fikse edildi. Akciğer dokuları kesilerek en geniş yüzeyleri görülecek şekilde doku takibine alındı ve takip sonrasında parafine gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan 3 µm kalınlığında kesitler alınarak hematoksilen-eozin boyası ile boyandı. Kesitler LEICA DM 2000 LED marka ışık mikroskopunda patolog tarafından değerlendirildi. Akciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde bronş ve damar çevresi lenfosit varlığı, polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu, apse formasyonu, alveol içerisinde lipit yüklü makrofajların kümelenmesi, alveolar hemoraji, vasküler konjesyon ve alveol duvar kalınlaşması (alveol duvarında fibroblast ve histiosit) değerlendirilerek 0-4 arası (0: minimal hasar, 1: hafif hasar, 2: orta derecede hasar, 3: şiddetli hasar ve 4: maksimum hasar) semikantitatif olarak skorlandı. [152-154] Infinity 3 Analyze Release 6.5 görüntüleme sistemi ile hematoksilen eozin boyalı kesitler farklı büyütme oranlarında fotoğrafları çekildi.

4.6 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS programı kullanıldı. Biyokimyasal veriler ortalama+standart sapma olarak ifade edildi. Grupların normal dağılıma uygunluğunu analiz etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı ve varyansın homojenliği kontrol edildi. Deney grupları arasındaki biyokimyasal veriler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Bonferroni testleri ile karşılaştırmalar yapıldı. Histopatolojik skorlardaki farklılıkları değerlendirmek için Kruskal-Wallis analizi kullanıldı, gruplar arasındaki anlamlı değişikliklerin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

5. SONUÇLAR

5.1. Biyokimyasal İncelemeler

Gruplar arasında total tiol değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.089$). CLP grubunda kontrol grubuna göre düşük total tiol değerleri saptandı, ancak bu değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.99$). Total tiol değerleri CLP grubuna göre CLP+AM grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir artış göstermekteydi ($p=1$) (Tablo 8).

Tablo 8. Biyokimyasal parametrelerin gruplar arasındaki değişimi

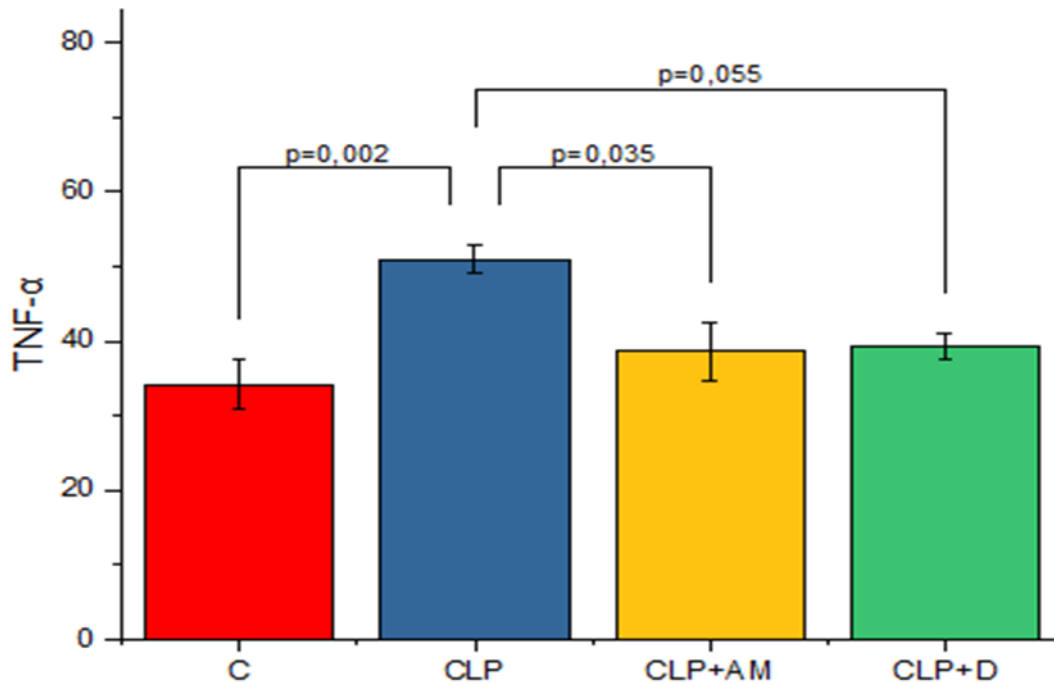
	Kontrol	CLP	CLP+AM	CLP+D	p
TThiol ($\mu\text{mol/l}$)	341.08 $\pm$ 61.36	317.65 $\pm$ 57.15	324.09 $\pm$ 37	275.09 $\pm$ 59.78	0.089
NThiol ($\mu\text{mol/l}$)	281.99 $\pm$ 62.78	243.16 $\pm$ 50.75	249.9 $\pm$ 24.83	228.52 $\pm$ 56.76	0.17
Dis ($\mu\text{mol/l}$)	29.91 $\pm$ 13.76	37.24 $\pm$ 13.16	37.09 $\pm$ 13.06	22.91 $\pm$ 10.72	0.075
TNF-α (pg/ml)	34.13 $\pm$ 9.89	50.88 $\pm$ 5.21	38.59 $\pm$ 11.65	39.31 $\pm$ 5.09	0.003
IL-10 (pg/ml)	11.49 $\pm$ 7.5	7.16 $\pm$ 2.48	8.27 $\pm$ 3.24	10.82 $\pm$ 5	0.25

(CLP: Cecal ligation and puncture, AM:Achillea millefolium, D:Dexametazon+AM)

Gruplar arasında native tiol değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.17$). CLP grubunda kontrol grubuna göre düşük native tiol değerleri saptandı, ancak bu değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.75$). Native tiol değerleri CLP grubuna göre CLP+AM grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir artış göstermekteydi ($p=1$) (Tablo 8).

Gruplar arasında disülfid değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.075$). CLP grubunda kontrol grubuna göre yüksek disülfid saptandı, ancak bu değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.1$). Disülfid değerleri CLP grubuna göre CLP+AM grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir azalma göstermekteydi ($p=1$) (Tablo 8).

Gruplar arasında TNF- α değerleri açısından anlamlı bir fark saptandı ($p=0.003$). CLP grubunda kontrol grubuna göre yüksek TNF- α değerleri saptandı (50.88 ± 5.21 vs. 34.13 ± 9.89 pg/ml, $p=0.002$). TNF- α değerleri CLP grubuna göre CLP+AM grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma göstermekteydi (50.88 ± 5.21 vs. 38.59 ± 11.65 pg/ml, $p=0.035$), yine CLP grubuna göre CLP+D grubunda da TNF- α değerlerinde bir azalma vardı, ancak bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı değildi (50.88 ± 5.21 vs. 39.31 ± 5.09 pg/ml, $p=0.055$) (Tablo 8) (Şekil 5).



Şekil 5: TNF- α değerlerinin gruplar arasındaki değişimi (CLP: Cecal ligation and puncture, AM:Achillea millefolium, D:Dexametazon+AM)

Gruplar arasında IL-10 değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.25$). CLP grubunda kontrol grubuna göre düşük IL-10 değerleri saptandı, ancak bu değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.51$). IL-10 değerleri CLP grubuna göre CLP+AM grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir artış göstermekteydi ($p=1$) (Tablo 8).

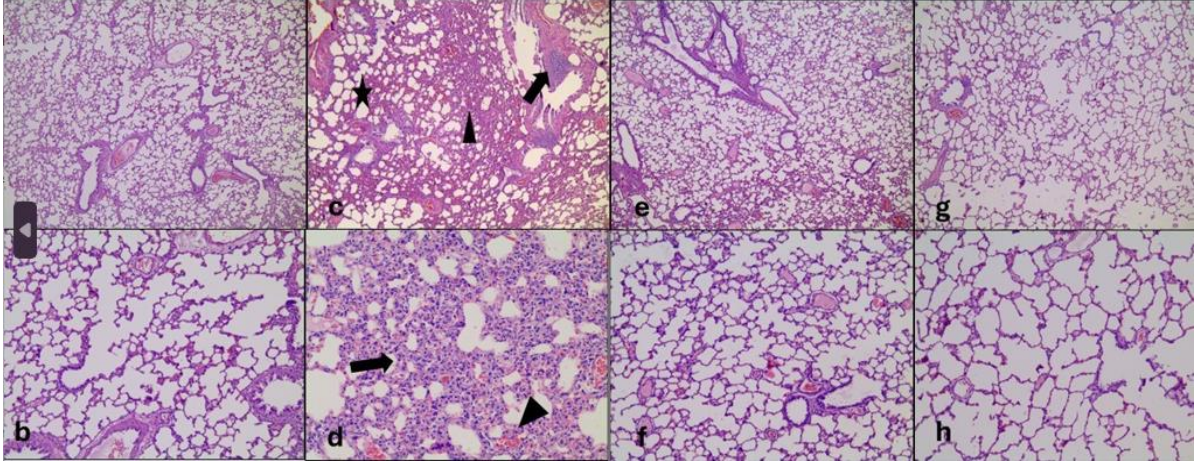
5.2. Histolojik İncelemeler

Gruplar arasında lenfosit skorları açısından anlamlı bir fark saptandı ($p<0.001$). CLP ile kontrol grupları arasında lenfosit skorları açısından anlamlı bir fark vardı (1.87 ± 0.99 vs. 0.55 ± 0.52 , $p=0.006$) (Şekil 6 a,b,c). Lenfosit skorları CLP grubuna göre CLP+AM grubunda anlamlı oranda düştü (1.87 ± 0.99 vs. 0.55 ± 0.52 , $p=0.017$) (Şekil 6e), ancak CLP+Dexametazon+AM grubunda böyle bir değişiklik saptanmadı (1.87 ± 0.99 vs. 1.77 ± 0.44 , $p=0.95$) (Tablo 9) (Şekil 6 g) (Şekil 7 a).

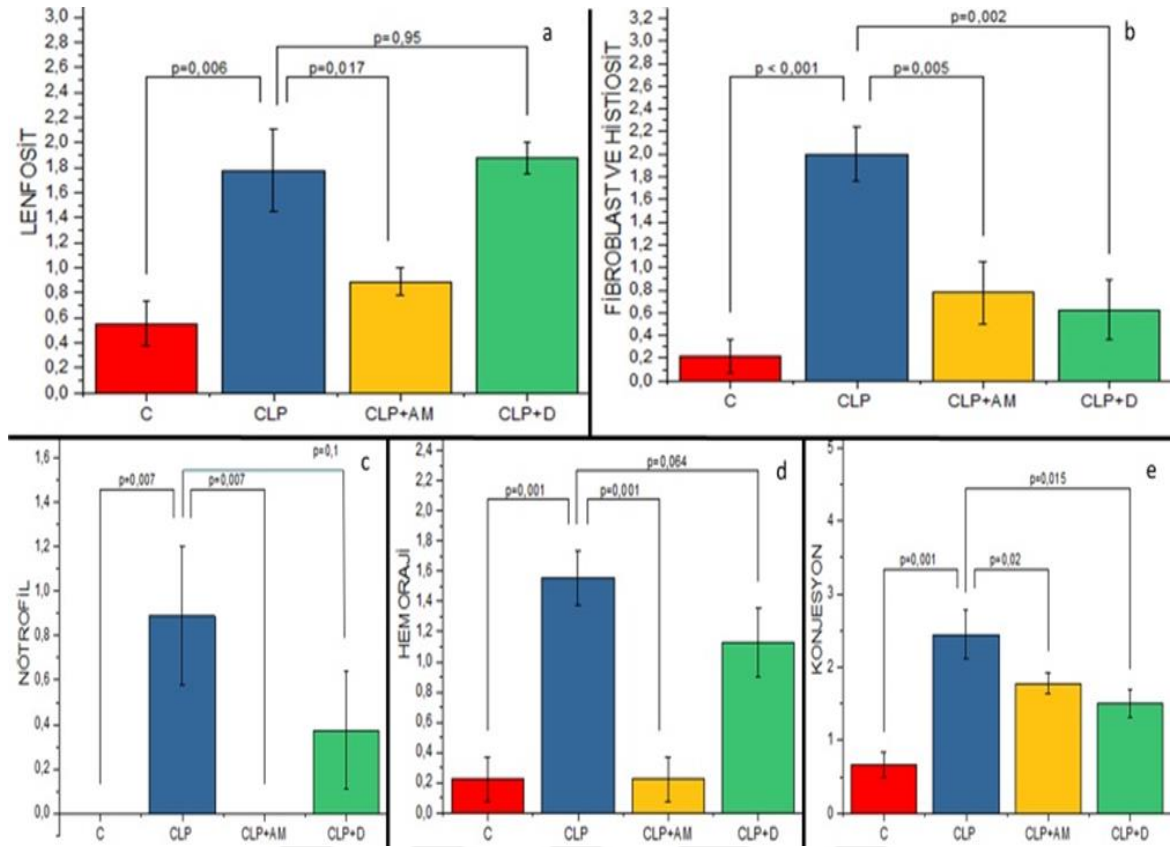
Tablo 9: Akciğer histolojik skorlarının gruplara göre karşılaştırılması

Özellikler	Kontrol	CLP	CLP+AM	CLP+D	p
Lenfosit*	0.55 ± 0.52	1.87 ± 0.99	0.88 ± 0.33	1.77 ± 0.44	<0.001
Nötrofil*	0.0 ± 0.51	1 ± 0.92	0.0 ± 0.0	0.33 ± 0.7	0.004
Makrofaj*	0.0 ± 0.0	0.12 ± 0.35	0.0 ± 0.0	0.33 ± 0.5	0.093
Fibroblast ve Histiosit*	0.22 ± 0.44	2.12 ± 0.64	0.77 ± 0.83	0.66 ± 0.7	0.001
Hemoraji*	0.22 ± 0.44	1.62 ± 0.51	0.33 ± 0.5	1 ± 0.7	<0.001
Konjesyon*	0.66 ± 0.5	2.62 ± 0.91	1.66 ± 0.5	1.55 ± 0.52	<0.001
Abse*	0.0 ± 0.0	0.12 ± 0.35	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.33

(CLP: Cecal ligation and puncture, AM:Achillea millefolium, D:Dexametazon+AM, *:Mann-Whitney U)



Şekil 6: Akciğer dokusundaki histolojik değişiklikleri gösteren H&E boyalı kesitler (a) Kontrol grubu: Belirgin inflamasyon ve alveolar duvar kalınlaşması yok, HEX40; b) Kontrol grubu: Alveolar hemoraji ve vasküler konjesyon yok, HEX100; c) CLP grubu: Peribronşiyal lenfositik inflamasyon belirgin (siyah ok), alveolar duvar kalınlaşması (siyah ok başı) ve alveolar hemoraji alanları (siyah yıldız) mevcut, HEX40; d) CLP grubu: Alveolar duvar kalınlaşması ve nötrofilik inflamasyon (siyah ok), vasküler konjesyon (siyah ok başı), HEX100; e) CLP+Achillea Millefolium grubu: Alveol duvar kalınlaşması ve inflamasyon yok, HEX40; f) CLP+Achillea Millefolium grubu: Alveol duvar kalınlaşması ve inflamasyon yok, hafif konjesyon mevcut, HEX100; g) CLP+Dexametazon+Achillea Millefolium grubu: Belirgin alveolar hasar ve inflamasyon yok, HEX40; h) CLP+Dexametazon+Achillea Millefolium grubu: Belirgin alveolar hasar ve inflamasyon yok, HEX100)



Şekil 7: Gruplar arasındaki histolojik skorların değişimi (CLP: Cecal ligation and puncture, AM: Achillea millefolium, D: Dexametazon+AM)

Gruplar arasında nötrofil skorları açısından anlamlı bir fark saptandı ($p=0.004$). CLP ile kontrol grupları arasında lenfosit skorları açısından anlamlı bir fark vardı (1 ± 0.92 vs. 0.0 ± 0.51 , $p=0.007$) (Şekil 6 a,b,d). Lenfosit skorları CLP grubuna göre CLP+AM grubunda anlamlı oranda düştü (1 ± 0.92 vs. 0.0 ± 0.0 , $p=0.007$) (Şekil 6 f), ancak CLP+Dexametazon+AM grubunda böyle bir değişiklik saptanmadı (1 ± 0.92 vs. 0.33 ± 0.7 , $p=0.1$) (Tablo 9) (Şekil 6 h) (Şekil 7 c).

Gruplar arasında fibroblast ve histiosit skorları açısından anlamlı bir fark saptandı ($p=0.001$). CLP ile kontrol grupları arasında fibroblast ve histiosit skorları açısından anlamlı bir fark vardı (2.12 ± 0.64 vs. 0.22 ± 0.44 , $p<0.001$). Fibroblast ve histiosit skorları CLP grubuna göre CLP+Dexametazon+AM grubunda anlamlı oranda düştü (2.12 ± 0.64 vs. 0.66 ± 0.7 , $p=0.002$). Fibroblast ve histiosit skorları CLP grubuna göre CLP+AM grubunda da anlamlı oranda düştü (2.12 ± 0.64 vs. 0.77 ± 0.83 , $p=0.005$) (Tablo 9) (Şekil 7 b).

Gruplar arasında hemoraji skorları açısından anlamlı bir fark saptandı ($p<0.001$). CLP ile kontrol grupları arasında hemoraji skorları açısından anlamlı bir fark vardı (1.62 ± 0.51 vs. 0.22 ± 0.44 , $p=0.001$). Hemoraji skorları aynı şekilde CLP grubuna göre CLP+AM grubunda da anlamlı oranda düşüktü (1.62 ± 0.51 vs. 0.33 ± 0.5 , $p=0.001$), ancak CLP+Dexametazon+AM grubunda böyle bir değişiklik saptanmadı (1.62 ± 0.51 vs. 1 ± 0.7 , $p=0.064$) (Tablo 9) (Şekil 7 d).

Gruplar arasında konjesyon skorları açısından anlamlı bir fark saptandı ($p=0.001$). CLP ile kontrol grupları arasında konjesyon skorları açısından anlamlı bir fark vardı (2.62 ± 0.91 vs. 0.66 ± 0.5 , $p=0.001$). Konjesyon skorları CLP grubuna göre CLP+Dexametazon+AM grubunda anlamlı oranda düşüktü (2.62 ± 0.91 vs. 1.55 ± 0.52 , $p=0.015$). Konjesyon skorları CLP grubuna göre CLP+AM grubunda da anlamlı oranda düşüktü (2.62 ± 0.91 vs. 1.66 ± 0.5 , $p=0.02$) (Tablo 9) (Şekil 6 f) (Şekil 7 e).

Gruplar arasında makrofaj ve apse skorları açısından anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0.093$ ve $p=0.33$) (Tablo 9) (Şekil 6 e).

6. TARTIŞMA

ARDS, oksidatif stres ve sitokin fırtınası birlikteliğinin neden olduğu alveol yapısında endotel ve epitel hasarını meydana getiren ALI tablosunun ilerlemiş bir klinik formudur.[1-3, 22] Bu tabloda farklı nedenlerden köken alan artmış inflamatuvar yanıt ve bu yanıt sonucunda alveol yapısının bozulması, alveol içerisine proteinden zengin sıvı sızıntısı sonrası gelişen hipoksi, akciğer kompliyansında azalma, hyalen membran oluşumu ve ventilasyon / perfüzyon bozulması ile ölü boşluklarda artış gözlenmektedir. ARDS tablosunda klinik şiddet hipoksi tablonun ile doğrudan ilişkilidir.[1-4, 18] Günümüzde ARDS tablosunun kesin bir tedavisi bulunmamaktadır, tedavi genellikle klinik tedavi inflamatuvar sürecin baskılanması, oksidatif stresin azaltılması ve hipoksi tablosundan hastayı korumak şeklinde yapılmaktadır. [18, 155] Özellikle hipoksiden korunması amacıyla hastaların ventilasyonunda farklı stratejiler kullanılmaktadır. [156, 157] ARDS ilgili yapılan pek çok çalışma da bu tablolarda oluşan oksidatif stres ve inflamatuvar süreçleri baskılamak üzerine planlanmıştır. Çalışmamız da AM'nin değişik etkileri yanında anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkilerinin ARDS tablolarında kullanılabilirliğini araştırmıştır, elde edilebilecek bulguların bu tabloları tedavi etmeyi sağlayacak yeni yöntemlerin geliştirilmesine imkân sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Sepsis, organizmada immün bozukluk sonrasında gelişen mortalitesi yüksek bir organ disfonksiyonu tablosudur. Sepsis sırasında gelişen sitokin fırtınası nedeniyle pek çok vakada ALI veya ARDS tablosu gelişmektedir. Sepsis tablosunda ALI/ARDS tablosu bir yandan alveolar hasar ve akciğer epitel hasarına bağlı olarak direkt veya indirekt yollarla gerçekleşmektedir.[158-161] Sepsis kaynaklı oluşan ARDS tablolarında mortalite diğer nedenlere göre %30-40 oranında daha yüksek saptanmıştır. [161] Sepsis kaynaklı oluşan ARDS tablosunun nedeni endotoksinler ve ekzotoksinler ile oluşan sitokin salınımındaki artış ve bunlar sonucu görülen ciddi inflamasyon durumudur. [162] Çalışmamızda da ratlarda bu tabloyu CLP metodu ile oluşturduk.

Değişik hücreler tarafından salınan sitokinler, biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde etkin rol oynayan haberci moleküllerdir, bu moleküller hem lokal ve hem de sistemik inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi için gereklidirler. Sitokinlerin temel üretim hedefi zararlı tabloyu ortadan kaldırmaktır, ancak bazen abartılı düzeyde üretilen diğer sitokinlerle ve uyarılan diğer hücrelerin etkisiyle cevap organizmanın hasar görmesi ile sonuçlanır, bunun en önemli örneği bir sitokin fırtınası tablosu ile giden ARDS'dir. Bu tablolarda rol alan en önemli hücrelerden birisi makrofajlardır. İnsan vücudunun zararlı organizma ve patojenlerden korunmasında önemli bir yeri olan makrofajlar aktifleştiklerinde, diğer savunma mekanizmalarının uyarılması için TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinler salgırlar. [163, 164] En önemli proinflamatuvar mediatörlerden birisi olan TNF- α , normalde hücre proliferasyonu, hücresel farklılaşma ve apoptozis gibi mekanizmalarda aktif rol alan bir sitokindir. İnflamasyon tablolarında ise infeksiyon bölgesine nötrofil ve monositlerin migrasyonu ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını uyarması dışında vasküler endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da arttırmaktadır. [165, 166] NF- κ B yolu ile uyarılan M1 makrofajların ROS ve IL-6 yanında TNF- α üretiminde aktif görev aldıkları gösterilmiştir.[167, 168] ARDS ile ilgili yapılan tüm çalışmalardaki ortak sonuç tablonun başlangıç aşamalarında TNF- α değerlerinin arttığı, iyileşme dönemlerinde de azaldığıdır. Buna dayanarak alveollerdeki harabiyeti meydana getiren en önemli sitokin olan TNF- α değerlerini inhibe etmek için stratejilerin geliştirilmesi konusu ilgi çekmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda butorfanol gibi bazı maddelerin M2 makrofaj polimerizasyonu aracılığı ile NF- κ B yolunu inhibe ederek M1 makrofaj inhibisyonu ve buna bağlı oluşan ALI'yı ve mortaliteyi azalttığı saptanmıştır. [169] Çalışmamızda da sepsise bağlı olarak oluşan ALI tablosunda TNF- α değerlerinin istatistiksel olarak arttığı gösterilmiştir, histolojik olarak da bu tablolarda lenfosit, fibroblast ve histiosit, nötrofil, hemoraji ve konjesyon skorlarının arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda AM'nin inflamasyonu baskılayabildiği bilgisinden [138, 140] hareketle

kurgulanan çalışmamızda, AM verilen CLP'li ratlarda TNF- α değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir, histolojik olarak da bu tablolarda lenfosit, fibroblast ve histiosit, nötrofil, hemoraji ve konjesyon skorlarının düşürülebildiği gösterilmiştir.

İnflamatuar süreçlerin baskılanmasında bilinen önemli bir molekül de dexametazondur. Deksametazonun inflammatuar süreçlerde etkilediği sitokinlerin en önemlilerinden birisi de TNF- α 'dır. [170] Çalışmamızda dexametazon uygulaması yapılan grupta diğer gruplara göre TNF- α değerlerinin istatistiksel olmasa bile azaldığı saptanmıştır, ancak histolojik olarak bu tablolarda konjesyon, fibroblast ve histiosit skorları istatistiksel olarak anlamlı oranda düşürülebilmektedir.

İmmün sistem; konağı patojen mikroorganizmalardan inflammatuar süreçleri tetikleyerek korumakla görevli olan bir sistemdir. İnflamatuar bir tabloda inflamasyonda etkin rol alan hücreler, diğer hücrelerin aktivasyonu ve başka sitokinlerin salınmasına aracılık eden proinflammatuar sitokinler salgıladıkları gibi, gerektiğinde bu inflammatuar sürecin baskılanması için anti-inflamatuar sitokinler de üretebilmektedirler. Oluşturulan inflammatuar yanıtın aşırı olduğu durumlar konağında zarar göstermesine neden olmaktadır. Bu nedenle anti-inflamatuar süreçlerin varlığı çok önemlidir. Anti-inflamatuar süreçlerin dengelenmesinde önemli bir sitokin IL-10'dur.[171-173] IL-10, sitokin sentezindeki önemli bir inhibitör olarak bilinmektedir. IL-10, M2 makrofajlar, monositler, nötrofiller ve T helper hücreleri tarafından üretilir. M2 makrofaj polarize yapıya sahiptir ve doku onarımı, yara iyileşmesi gibi olaylarda görev alan önemli bir hücredir. [167, 174] ARDS ile ilgili yapılan tüm çalışmalardaki bir başka ortak sonuç tablonun başlangıç aşamalarında IL-10 değerlerinin azaldığı, iyileşme dönemlerinde de arttığıdır. [175-177] Artan IL-10 düzeyleri inflammatuar süreçleri inhibe ederek dengenin yeniden oluşturulmasını sağlar. IL-10 düzeylerinde beklenen artışın sağlanmadığı durumlarda inflammatuar süreçler kontrolden çıkarak akciğer hasarının şiddetinin artmasına, dolayısıyla tablonun morbidite ve mortalitesinin artmasına neden olmaktadır. [49] Buna karşılık

bazı çalışmalarda ise IL-10 düzeylerinin ARDS tablolarında azalabileceğini de göstermiştir.[139, 178, 179] AM' un anti-inflamatuar etkinliği hakkında yapılan çalışmalarda IL-10 düzeylerinin arttığı saptanmıştır. [140] Çalışmamızda oluşturulan sepsis kaynaklı ARDS tablosunda IL-10 düzeyleri kontrollere göre CLP grubunda daha düşük saptanmasına rağmen bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine CLP+AM ve CLP+D gruplarımızda da IL-10 düzeylerinin arttığı görülmesine rağmen bu artışlar da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sepsis sonrasında oluşan ALI/ARDS tablolarında oluşan hasarın bir yönü de oksidan-antioksidan metabolizmanın oksidatif stres lehine bozulmasıdır.[14, 42, 44, 45] ALI/ARDS tablosundaki ROS'lar alveol endotelinde oluşan hasarlanmanın önünü açmaktadır. Oluşan oksidatif stresten korunmak için organizmada antioksidan bir protein olan glutatyon bulunmaktadır. Glutatyon glutamat, sistein, glisin yapılarından oluşan tripeptid bir moleküldür.[180, 181] Sistein, içerdiği işlevsel tiyol grubu ile oksidatif hasarı önlemede önemli bir rol oynamaktadır. Thiol bileşikleri, içerisindeki sülfidril grupları sayesinde oksitlenerek geri dönüşümlü disülfid bağları oluşturur, bu sayede thiol-disülfid dengesinin korunmasında etkin rol oynarlar. [182] Oluşan bu dinamik sistem antioksidasyon, hücrel iletişim, apoptoz, enzimatik aktivitelerin düzenlenmesi gibi pek çok farklı alanda işlevsellik göstermektedir. [181] Glutatyon bu işlevleri hidrojen peroksit enzim reaksiyonunda kofaktör olmak suretiyle gerçekleştirmektedir. [180] ARDS tablosunda hidrojen peroksit miktarlarının normal popülasyondan yüksek olduğu saptanmıştır. [183, 184] ALI / ARDS tablosu üzerinde yapılan çalışmalarda kontrol edilen bronkoalveolar lavaj örneklerinde, antioksidan moleküllerin göreceli azaldığı, bununla birlikte bu moleküllerin oksidasyona uğramış formlarında ve disülfid değerlerinde artışlar olduğu saptanmıştır. [185] Çalışmamızda kontrollere göre CLP grubunda NT ve TT değerlerinde düşme saptanmış ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine AM verilen CLP grubunda bu değerler artmasına rağmen bu artışlar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak bu alışma *Achillea Millefolium*’un biyokimyasal ve histolojik olarak inflamasyonu baskılayıcı etkisi sayesinde ALI’nin tedavisinde kullanılabileceğini dūřündürmektedir.



7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çocukluk çağı için önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan ARDS tablolarında pro-inflamatuvar/anti-inflamatuvar sitokin ve oksidan/anti-oksidan dengesizlikleri gelişmektedir. Bu çalışmada antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri olan Achillea Millefolium'un akut akciğer hasarı tedavisinde kullanılıp kullanılamayacağı test edilmiştir. Çalışmamızda ratlarda akut akciğer hasarını oluşturmak için CLP metodu kullanılmıştır. Achillea Millefolium'un etkisini test etmek için serum TNF- α , IL-10, tiyol ve disülfid değerlerine bakılmış, hematoksilen eozin boyalı akciğer preparatları mikroskop altında incelenmiştir. Çalışma sonunda Achillea Millefolium'un hem biyokimyasal ve hem de histolojik olarak inflamasyonu baskılayarak akut akciğer hasarı tedavisinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu sonucun klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

8. KAYNAKLAR

1. Force, A.D.T., et al., *Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition*. JAMA, 2012. **307**(23): p. 2526-33.
2. Atabai, K. and M.A. Matthay, *The pulmonary physician in critical care. 5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology*. Thorax, 2002. **57**(5): p. 452-8.
3. Ferguson, N.D., et al., *The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material*. Intensive Care Med, 2012. **38**(10): p. 1573-82.
4. Meyer, N.J., L. Gattinoni, and C.S. Calfee, *Acute respiratory distress syndrome*. Lancet, 2021. **398**(10300): p. 622-637.
5. Rotta, A.T., et al., *Progress and perspectives in pediatric acute respiratory distress syndrome*. Rev Bras Ter Intensiva, 2015. **27**(3): p. 266-73.
6. Schouten, L.R., et al., *Incidence and Mortality of Acute Respiratory Distress Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Crit Care Med, 2016. **44**(4): p. 819-29.
7. Khemani, R.G., et al., *Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study*. The Lancet Respiratory Medicine, 2019. **7**(2): p. 115-128.
8. Donnelly, J., et al., *Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications*. Crit Care, 2016. **20**(1): p. 129.
9. Wong, J.J., et al., *Mortality in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Intensive Care Med, 2019. **34**(7): p. 563-571.
10. Shen, Q., et al., *Inter observer variability of the transcranial Doppler ultrasound technique: impact of lack of practice on the accuracy of measurement*. J Clin Monit Comput, 1999. **15**(3-4): p. 179-84.
11. Ashbaugh, D.G., et al., *Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. The Lancet, Saturday 12 August 1967*. Crit Care Resusc, 2005. **7**(1): p. 60-1.
12. Petty, T.L. and D.G. Ashbaugh, *The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management*. Chest, 1971. **60**(3): p. 233-9.
13. *Respirator lung syndrome*. Minn Med, 1967. **50**(11): p. 1693-705.
14. Matthay, M.A. and R.L. Zemans, *The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment*. Annu Rev Pathol, 2011. **6**: p. 147-63.
15. Bernard, G.R., *Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(7): p. 798-806.
16. Bernard, G.R., et al., *The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(3 Pt 1): p. 818-24.
17. Artigas, A., et al., *The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(4 Pt 1): p. 1332-47.
18. Khemani, R.G., et al., *Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference*. Pediatr Crit Care Med, 2015. **16**(5 Suppl 1): p. S23-40.
19. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference, G., *Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference*. Pediatr Crit Care Med, 2015. **16**(5): p. 428-39.
20. Cheifetz, I.M., *Pediatric ARDS*. Respir Care, 2017. **62**(6): p. 718-731.
21. Erickson, S., et al., *Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study*. Pediatr Crit Care Med, 2007. **8**(4): p. 317-23.

22. Lopez-Fernandez, Y., et al., *Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History study: Incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children*. Crit Care Med, 2012. **40**(12): p. 3238-45.
23. Zimmerman, J.J., et al., *Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury*. Pediatrics, 2009. **124**(1): p. 87-95.
24. McMahon, C.J., et al., *The reproducibility of transcranial Doppler middle cerebral artery velocity measurements: implications for clinical practice*. Br J Neurosurg, 2007. **21**(1): p. 21-7.
25. Meyer, N.J. and J.D. Christie, *Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome*. Semin Respir Crit Care Med, 2013. **34**(4): p. 459-74.
26. Matthay, M.A., L.B. Ware, and G.A. Zimmerman, *The acute respiratory distress syndrome*. J Clin Invest, 2012. **122**(8): p. 2731-40.
27. Gao, L. and K.C. Barnes, *Recent advances in genetic predisposition to clinical acute lung injury*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2009. **296**(5): p. L713-25.
28. Reilly, J.P. and J.D. Christie, *Linking genetics to ARDS pathogenesis: the role of the platelet*. Chest, 2015. **147**(3): p. 585-586.
29. Wei, Y., et al., *Platelet count mediates the contribution of a genetic variant in LRRC16A to ARDS risk*. Chest, 2015. **147**(3): p. 607-617.
30. Moss, M. and D.M. Mannino, *Race and gender differences in acute respiratory distress syndrome deaths in the United States: an analysis of multiple-cause mortality data (1979-1996)*. Crit Care Med, 2002. **30**(8): p. 1679-85.
31. Brun-Buisson, C., et al., *Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study*. Intensive Care Med, 2004. **30**(1): p. 51-61.
32. Erickson, S.E., et al., *Racial and ethnic disparities in mortality from acute lung injury*. Crit Care Med, 2009. **37**(1): p. 1-6.
33. Bachofen, M. and E.R. Weibel, *Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia*. Am Rev Respir Dis, 1977. **116**(4): p. 589-615.
34. Ware, L.B. and M.A. Matthay, *The acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1334-49.
35. Cullen, M.L., *Pulmonary and respiratory complications of pediatric trauma*. Respir Care Clin N Am, 2001. **7**(1): p. 59-77.
36. Fein, A.M., et al., *The risk factors, incidence, and prognosis of ARDS following septicemia*. Chest, 1983. **83**(1): p. 40-2.
37. Pepe, P.E., et al., *Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome*. Am J Surg, 1982. **144**(1): p. 124-30.
38. Rubenfeld, G.D., et al., *Incidence and outcomes of acute lung injury*. N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1685-93.
39. Gong, M.N., et al., *Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion*. Crit Care Med, 2005. **33**(6): p. 1191-8.
40. Khan, H., et al., *Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients*. Chest, 2007. **131**(5): p. 1308-14.
41. Neto, A.S., et al., *Lung-Protective Ventilation With Low Tidal Volumes and the Occurrence of Pulmonary Complications in Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Individual Patient Data Analysis*. Crit Care Med, 2015. **43**(10): p. 2155-63.
42. Staub, N.C., *Pulmonary edema due to increased microvascular permeability*. Annu Rev Med, 1981. **32**: p. 291-312.
43. Staub, N.C., *Pulmonary edema*. Physiol Rev, 1974. **54**(3): p. 678-811.
44. Windsor, A.C., et al., *Role of the neutrophil in adult respiratory distress syndrome*. Br J Surg, 1993. **80**(1): p. 10-7.
45. Flick, M.R., A. Perel, and N.C. Staub, *Leukocytes are required for increased lung microvascular permeability after microembolization in sheep*. Circ Res, 1981. **48**(3): p. 344-51.

46. Matthay, M.A. and G.A. Zimmerman, *Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005. **33**(4): p. 319-27.
47. Desai, S.R., *Acute respiratory distress syndrome: imaging of the injured lung*. Clin Radiol, 2002. **57**(1): p. 8-17.
48. Ware, L.B., *Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*. Semin Respir Crit Care Med, 2006. **27**(4): p. 337-49.
49. Bhatia, M. and S. Moochhala, *Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome*. J Pathol, 2004. **202**(2): p. 145-56.
50. Nash, G., J.B. Blennerhassett, and H. Pontoppidan, *Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation*. N Engl J Med, 1967. **276**(7): p. 368-74.
51. Orell, S.R., *Lung pathology in respiratory distress following shock in the adult*. Acta Pathol Microbiol Scand A, 1971. **79**(1): p. 65-76.
52. Shapiro, B.A. and W.T. Peruzzi, *Changing practices in ventilator management: a review of the literature and suggested clinical correlations*. Surgery, 1995. **117**(2): p. 121-33.
53. Pratt, P.C., *Pathology of adult respiratory distress syndrome*. Monogr Pathol, 1978. **19**: p. 43-57.
54. Albertine, K.H., *Ultrastructural abnormalities in increased-permeability pulmonary edema*. Clin Chest Med, 1985. **6**(3): p. 345-69.
55. Riede, U.N., et al., *The pulmonary air-blood barrier of human shock lungs (a clinical, ultrastructural and morphometric study)*. Pathol Res Pract, 1978. **162**(1): p. 41-72.
56. Katzenstein, A.L., C.M. Bloor, and A.A. Leibow, *Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review*. Am J Pathol, 1976. **85**(1): p. 209-28.
57. Sweet, D.G., et al., *European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update*. Neonatology, 2023. **120**(1): p. 3-23.
58. De Luca, D., et al., *The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: multicenter evaluation and expert consensus*. Intensive Care Med, 2013. **39**(12): p. 2083-91.
59. Acute Respiratory Distress Syndrome, N., et al., *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1301-8.
60. Papazian, L., et al., *Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2010. **363**(12): p. 1107-16.
61. Guerin, C., et al., *Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2013. **368**(23): p. 2159-68.
62. Cepkova, M. and M.A. Matthay, *Pharmacotherapy of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*. J Intensive Care Med, 2006. **21**(3): p. 119-43.
63. National Heart, L., et al., *Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury*. N Engl J Med, 2006. **354**(21): p. 2213-24.
64. National Heart, L., et al., *Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury*. N Engl J Med, 2006. **354**(24): p. 2564-75.
65. Combes, A., et al., *Incidence and outcome of polymicrobial ventilator-associated pneumonia*. Chest, 2002. **121**(5): p. 1618-23.
66. Chastre, J., et al., *Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial*. JAMA, 2003. **290**(19): p. 2588-98.
67. Murphy, C.V., et al., *The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock*. Chest, 2009. **136**(1): p. 102-109.
68. Shoemaker, W.C., et al., *Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients*. Crit Care Med, 1982. **10**(6): p. 398-403.
69. Davey-Quinn, A., et al., *Extravascular lung water and acute respiratory distress syndrome--oxygenation and outcome*. Anaesth Intensive Care, 1999. **27**(4): p. 357-62.

70. Nguyen, B.V., et al., *Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients*. Crit Care Med, 2003. **31**(2): p. 406-10.
71. Vincent, J.L., et al., *Anemia and blood transfusion in critically ill patients*. JAMA, 2002. **288**(12): p. 1499-507.
72. Napolitano, L.M., *Scope of the problem: epidemiology of anemia and use of blood transfusions in critical care*. Crit Care, 2004. **8 Suppl 2**(Suppl 2): p. S1-8.
73. Hebert, P.C., et al., *A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group*. N Engl J Med, 1999. **340**(6): p. 409-17.
74. Corwin, H.L., et al., *The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States*. Crit Care Med, 2004. **32**(1): p. 39-52.
75. Vincent, J.L., et al., *Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study*. Crit Care Med, 2006. **34**(2): p. 344-53.
76. Charron, C., et al., *Routine prone positioning in patients with severe ARDS: feasibility and impact on prognosis*. Intensive Care Med, 2011. **37**(5): p. 785-90.
77. Pipeling, M.R. and E. Fan, *Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome*. JAMA, 2010. **304**(22): p. 2521-7.
78. Pelosi, P., et al., *Sigh in supine and prone position during acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(4): p. 521-7.
79. Raoof, S., et al., *Severe hypoxemic respiratory failure: part 2--nonventilatory strategies*. Chest, 2010. **137**(6): p. 1437-48.
80. Dalton, H.J., D.J. Macrae, and G. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference, *Extracorporeal support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference*. Pediatr Crit Care Med, 2015. **16**(5 Suppl 1): p. S111-7.
81. Yıldızdas, Y.H., *Çocuk Yoğun Bakımı 2.Baskı*(Ankara:Akademisyen Kitabevi). 2018.
82. Havan, M., et al., *Çocuk Yoğun Bakımda İzlenen Hastaların Değerlendirilmesi ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörler*. Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi, 2021. **8**(2): p. 93-100.
83. Cheifetz, I.M., *Invasive and noninvasive pediatric mechanical ventilation*. Respir Care, 2003. **48**(4): p. 442-53; discussion 453-8.
84. Amadeo, A., et al., *Long term continuous positive airway pressure (CPAP) and noninvasive ventilation (NIV) in children: Initiation criteria in real life*. Pediatr Pulmonol, 2016. **51**(9): p. 968-74.
85. Organized jointly by the American Thoracic Society, t.E.R.S.t.E.S.o.I.C.M., F. the Societe de Reanimation de Langue, and D. approved by Ats Board of Directors, *International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(1): p. 283-91.
86. Chang, S.Y., et al., *Contemporary ventilator management in patients with and at risk of ALI/ARDS*. Respir Care, 2013. **58**(4): p. 578-88.
87. Petrucci, N. and C. De Feo, *Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **2013**(2): p. CD003844.
88. Kalkan G, A.E., *Basic Mechanical Ventilation in Children*. Turkish J Pediatr Dis. 06 haziran 2017.
89. Curley, G.F., et al., *Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury: Clinical Implications*. Chest, 2016. **150**(5): p. 1109-1117.
90. Tremblay, L.N. and A.S. Slutsky, *Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside*. Intensive Care Med, 2006. **32**(1): p. 24-33.
91. Cho, Y.J., et al., *Clinical Practice Guideline of Acute Respiratory Distress Syndrome*. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2016. **79**(4): p. 214-233.
92. Çıtak, A., et al., *PEDİYATRİK AKUT RESPİRATUVAR DİSTRES SENDROMU (PARDS) PROTOKOLÜ*. 2020.

93. Slutsky, A.S. and V.M. Ranieri, *Ventilator-induced lung injury*. N Engl J Med, 2013. **369**(22): p. 2126-36.
94. Rouby, J.J. and L. Brochard, *Tidal recruitment and overinflation in acute respiratory distress syndrome: yin and yang*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**(2): p. 104-6.
95. Amato, M.B., et al., *Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 1998. **338**(6): p. 347-54.
96. Verbrugge, S.J., et al., *Lung overinflation without positive end-expiratory pressure promotes bacteremia after experimental Klebsiella pneumoniae inoculation*. Intensive Care Med, 1998. **24**(2): p. 172-7.
97. Hooper, R.G. and R.A. Kearl, *Established ARDS treated with a sustained course of adrenocortical steroids*. Chest, 1990. **97**(1): p. 138-43.
98. Meduri, G.U., et al., *Fibroproliferative phase of ARDS. Clinical findings and effects of corticosteroids*. Chest, 1991. **100**(4): p. 943-52.
99. Meduri, G.U., et al., *Plasma and BAL cytokine response to corticosteroid rescue treatment in late ARDS*. Chest, 1995. **108**(5): p. 1315-25.
100. Meduri, G.U., et al., *Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA, 1998. **280**(2): p. 159-65.
101. Marik, P.E., et al., *Glucocorticoid treatment in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Clin, 2011. **27**(3): p. 589-607.
102. Hallman, M., et al., *Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. Study of bronchoalveolar lavage phospholipids, surface activity, phospholipase activity, and plasma myoinositol*. J Clin Invest, 1982. **70**(3): p. 673-83.
103. Moller, J.C., et al., *Treatment with bovine surfactant in severe acute respiratory distress syndrome in children: a randomized multicenter study*. Intensive Care Med, 2003. **29**(3): p. 437-46.
104. Gunther, A., et al., *Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome*. Respir Res, 2001. **2**(6): p. 353-64.
105. Perez-Benavides, F., E. Riff, and C. Franks, *Adult respiratory distress syndrome and artificial surfactant replacement in the pediatric patient*. Pediatr Emerg Care, 1995. **11**(3): p. 153-5.
106. Willson, D.F., et al., *Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. Members of the Mid-Atlantic Pediatric Critical Care Network*. Crit Care Med, 1999. **27**(1): p. 188-95.
107. Kwo, J. and L.M. Bigatello, *Ancillary therapies for acute respiratory distress syndrome*. Int Anesthesiol Clin, 1999. **37**(3): p. 65-83.
108. Griffiths, M.J. and T.W. Evans, *Inhaled nitric oxide therapy in adults*. N Engl J Med, 2005. **353**(25): p. 2683-95.
109. Adhikari, N.K., et al., *Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2007. **334**(7597): p. 779.
110. Hunt, J.L., R.A. Bronicki, and N. Anas, *Role of Inhaled Nitric Oxide in the Management of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome*. Front Pediatr, 2016. **4**: p. 74.
111. Lakshmi, T., et al., *Yarrow (Achillea millefolium linn). A herbal medicinal plant with broad therapeutic use-A review*. Int J Pharm Sci Rev Res, 2011. **9**(2): p. 136-141.
112. Passalacqua, N., P. Guarrera, and G. De Fine, *Contribution to the knowledge of the folk plant medicine in Calabria region (Southern Italy)*. Fitoterapia, 2007. **78**(1): p. 52-68.
113. Vitalini, S., F. Tomè, and G. Fico, *Traditional uses of medicinal plants in Valvestino (Italy)*. Journal of Ethnopharmacology, 2009. **121**(1): p. 106-116.
114. Nemeth, E. and J. Bernath, *Biological activities of yarrow species (Achillea spp.)*. Current pharmaceutical design, 2008. **14**(29): p. 3151-3167.
115. Baytop, T., *Türkiye'de bitkiler ile tedavi: geçmişte ve bugün*. 1999: Nobel Tıp Kitabevleri.
116. Aljančić, I., et al., *Flavones and Sesquiterpene Lactones from Achillea a trata subsp. m ultifida: antimicrobial Activity*. Journal of natural products, 1999. **62**(6): p. 909-911.

117. Miraldi, E., S. Ferri, and V. Mostaghimi, *Botanical drugs and preparations in the traditional medicine of West Azerbaijan (Iran)*. Journal of ethnopharmacology, 2001. **75**(2-3): p. 77-87.
118. Benedek, B. and B. Kopp, *Achillea millefolium L. sl revisited: recent findings confirm the traditional use*. Wiener Medizinische Wochenschrift (1946), 2007. **157**(13-14): p. 312-314.
119. Newall, C.A., L.A. Anderson, and J.D. Phillipson, *Herbal medicines. A guide for health-care professionals*. 1996: The pharmaceutical press.
120. Mahady, G.B., et al., *In vitro susceptibility of Helicobacter pylori to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders*. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 2005. **19**(11): p. 988-991.
121. Benedek, B., B. Kopp, and M.F. Melzig, *Achillea millefolium L. sl—Is the anti-inflammatory activity mediated by protease inhibition?* Journal of ethnopharmacology, 2007. **113**(2): p. 312-317.
122. Pires, J.M., et al., *Antinociceptive peripheral effect of Achillea millefolium L. and Artemisia vulgaris L.: both plants known popularly by brand names of analgesic drugs*. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 2009. **23**(2): p. 212-219.
123. Ahmet, U., et al., *Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Yara Modelinde Civanperçemi (Achillea millefolium) Bitkisinin Yara İyileşmesi ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması*. Van Veterinary Journal. **28**(3): p. 157-163.
124. Murnigsih, T., et al., *Evaluation of the inhibitory activities of the extracts of Indonesian traditional medicinal plants against Plasmodium falciparum and Babesia gibsoni*. Journal of veterinary medical science, 2005. **67**(8): p. 829-831.
125. Yaeesh, S., et al., *Studies on hepatoprotective, antispasmodic and calcium antagonist activities of the aqueous-methanol extract of Achillea millefolium*. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 2006. **20**(7): p. 546-551.
126. de Souza, P., et al., *Hypotensive mechanism of the extracts and artemetin isolated from Achillea millefolium L.(Asteraceae) in rats*. Phytomedicine, 2011. **18**(10): p. 819-825.
127. Kingsbury, J.M., *Poisonous plants of the United States and Canada*. Soil Science, 1964. **98**(5): p. 349.
128. Mathias, C., H. Maibach, and J. Mitchell, *Plant dermatitis--patch test results (1975-78). Note on Juniperus extract*. Contact dermatitis, 1979. **5**(5): p. 336.
129. Philadelphia, A., *Eine bullose Hauterkrankung, hervorgerufen durch Achillea millefolium*. Wien. Klin. Wochenschr, 1928. **41**: p. 88.
130. Dalsenter, P.R., et al., *Reproductive evaluation of aqueous crude extract of Achillea millefolium L. (Asteraceae) in Wistar rats*. Reprod Toxicol, 2004. **18**(6): p. 819-23.
131. Montanari, T., J.E. de Carvalho, and H. Dolder, *Antispermatic effect of Achillea millefolium L. in mice*. Contraception, 1998. **58**(5): p. 309-13.
132. Stojanović, G., et al., *In vitro antimicrobial activity of extracts of four Achillea species: The composition of Achillea clavennae L.(Asteraceae) extract*. Journal of ethnopharmacology, 2005. **101**(1-3): p. 185-190.
133. Sarker, S.D., et al., *Screening the extracts of the seeds of Achillea millefolium, Angelica sylvestris and Phleum pratense for antibacterial, antioxidant activities and general toxicity*. Advances in Traditional Medicine, 2003. **3**(3): p. 157-162.
134. Villalva, M., et al., *Antioxidant, anti-inflammatory, and antibacterial properties of an Achillea millefolium L. extract and its fractions obtained by supercritical anti-solvent fractionation against Helicobacter pylori*. Antioxidants, 2022. **11**(10): p. 1849.
135. Kursu, W., et al., *Antifungal effect of plant extracts on the growth of the cereal pathogen fusarium spp.—an in vitro study*. Agronomy, 2022. **12**(12): p. 3204.

136. Salehi, B., et al., *Achillea spp.: A comprehensive review on its ethnobotany, phytochemistry, phytopharmacology and industrial applications*. Cellular and molecular biology, 2020. **66**(4): p. 78-103.
137. Štrbac, F., et al., *In Vitro Ovicidal Activity of Two Chemotypes of the Yarrow (Achillea millefolium L.) Essential Oil against Ovine Gastrointestinal Nematode Eggs*. Arhiv Veterinarske Medicine, 2020. **13**(2): p. 59-76.
138. Shah, R. and B. Peethambaran, *Anti-inflammatory and anti-microbial properties of Achillea millefolium in acne treatment*, in *Immunity and inflammation in health and disease*. 2018, Elsevier. p. 241-248.
139. Burk, D.R., Z.A. Cichacz, and S.M. Daskalova, *Aqueous extract of Achillea millefolium L. (Asteraceae) inflorescences suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW 264.7 murine macrophages*. J Med Plants Res, 2010. **4**(3): p. 225-234.
140. Ali, S.I., B. Gopalakrishnan, and V. Venkatesalu, *Pharmacognosy, phytochemistry and pharmacological properties of Achillea millefolium L.: a review*. Phytotherapy Research, 2017. **31**(8): p. 1140-1161.
141. Ghavami, G., S. Sardari, and M.A. Shokrgozar, *Anticancerous potentials of Achillea species against selected cell lines*. J Med Plants Res, 2010. **4**(22): p. 2411-2417.
142. Amirghofran, Z. and M. Karimi, *Cytotoxic activity of Thymus vulgaris, Achillea millefolium and Thuja orientalis on different growing cell lines*. Medical Journal of The Islamic Republic of Iran (MJIRI), 2001. **15**(3): p. 149-154.
143. Pereira, J.M., et al., *Achillea millefolium L. hydroethanolic extract inhibits growth of human tumor cell lines by interfering with cell cycle and inducing apoptosis*. Food and Chemical toxicology, 2018. **118**: p. 635-644.
144. Karaaslan Ayhan, N., et al., *Characterization of the antioxidant activity, total phenolic content, enzyme inhibition, and anticancer properties of Achillea millefolium L. (yarrow)*. Instrumentation Science & Technology, 2022. **50**(6): p. 654-667.
145. Candan, F., et al., *Antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extracts of Achillea millefolium subsp. millefolium Afan. (Asteraceae)*. J Ethnopharmacol, 2003. **87**(2-3): p. 215-20.
146. Contini, A., et al., *Assessing the cytotoxic/genotoxic activity and estrogenic/antiestrogenic potential of essential oils from seven aromatic plants*. Food Chem Toxicol, 2020. **138**: p. 111205.
147. Takzare, N., et al., *The effect of Achillea millefolium extract on spermatogenesis of male Wistar rats*. Human & experimental toxicology, 2011. **30**(4): p. 328-334.
148. Xie, K., et al., *Combination therapy with molecular hydrogen and hyperoxia in a murine model of polymicrobial sepsis*. Shock, 2012. **38**(6): p. 656-663.
149. Baradaran Rahimi, V., et al., *Anti-inflammatory and anti-oxidant activity of Portulaca oleracea extract on LPS-induced rat lung injury*. Molecules, 2019. **24**(1): p. 139.
150. Matute-Bello, G., C.W. Frevert, and T.R. Martin, *Animal models of acute lung injury*. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2008. **295**(3): p. L379-L399.
151. Erel, O. and S. Neselioglu, *A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis*. Clinical biochemistry, 2014. **47**(18): p. 326-332.
152. Mei, X., et al., *Dusuqing granules (DSQ) suppress inflammation in Klebsiella pneumonia rat via NF- κ B/MAPK signaling*. BMC complementary and alternative medicine, 2017. **17**: p. 1-7.
153. Joly-Guillou, M.-L., et al., *Use of a new mouse model of Acinetobacter baumannii pneumonia to evaluate the postantibiotic effect of imipenem*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1997. **41**(2): p. 345-351.
154. Ema, M., et al., *Length effects of single-walled carbon nanotubes on pulmonary toxicity after intratracheal instillation in rats*. The Journal of Toxicological Sciences, 2017. **42**(3): p. 367-378.
155. Fan, E., D. Brodie, and A.S. Slutsky, *Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment*. Jama, 2018. **319**(7): p. 698-710.

156. Fan, E., D.M. Needham, and T.E. Stewart, *Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome*. *Jama*, 2005. **294**(22): p. 2889-2896.
157. Terragni, P.P., et al., *Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2007. **175**(2): p. 160-166.
158. Englert, J.A., C. Bobba, and R.M. Baron, *Integrating molecular pathogenesis and clinical translation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome*. *JCI insight*, 2019. **4**(2).
159. Matthay, M., et al. *Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome*. in *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2019. Thieme Medical Publishers 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
160. Eworuke, E., J.M. Major, and L.I.G. McClain, *National incidence rates for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and ARDS cause-specific factors in the United States (2006–2014)*. *Journal of critical care*, 2018. **47**: p. 192-197.
161. Bellani, G., et al., *Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries*. *Jama*, 2016. **315**(8): p. 788-800.
162. Sagy, M., Y. Al-Qaqaa, and P. Kim, *Definitions and pathophysiology of sepsis*. *Current problems in pediatric and adolescent health care*, 2013. **43**(10): p. 260-263.
163. Dinarello, C.A., *Interleukin-1 and its biologically related cytokines*. *Adv Immunol*, 1989. **44**: p. 153-205.
164. Daniels, H.M., et al., *Spontaneous production of tumour necrosis factor alpha and interleukin-1 beta during interferon-alpha treatment of chronic HBV infection*. *Lancet*, 1990. **335**(8694): p. 875-7.
165. Chen, G. and D.V. Goeddel, *TNF-R1 signaling: a beautiful pathway*. *Science*, 2002. **296**(5573): p. 1634-1635.
166. Walczak, H., *TNF and ubiquitin at the crossroads of gene activation, cell death, inflammation, and cancer*. *Immunological reviews*, 2011. **244**(1): p. 9-28.
167. Arora, S., et al., *Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases*. *Immunobiology*, 2018. **223**(4-5): p. 383-396.
168. Bouhlel, M.A., et al., *PPAR γ activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties*. *Cell metabolism*, 2007. **6**(2): p. 137-143.
169. Luan, G., et al., *Butorphanol promotes macrophage phenotypic transition to inhibit inflammatory lung injury via κ receptors*. *Frontiers in Immunology*, 2021. **12**: p. 692286.
170. Chuang, T.-Y., et al., *Suppression of LPS-induced inflammatory responses by the hydroxyl groups of dexamethasone*. *Oncotarget*, 2017. **8**(30): p. 49735.
171. Hawrylowicz, C. and A. O'garra, *Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma*. *Nature Reviews Immunology*, 2005. **5**(4): p. 271-283.
172. Moore, K.W., et al., *Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor*. *Annual review of immunology*, 2001. **19**(1): p. 683-765.
173. O'Garra, A., et al., *Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease*. *Immunological reviews*, 2008. **223**(1): p. 114-131.
174. Wang, N., H. Liang, and K. Zen, *Molecular mechanisms that influence the macrophage M1-M2 polarization balance*. *Front. Immunol.* **5** (2014). 2014.
175. Li, W., et al., *Classic signaling pathways in alveolar injury and repair involved in sepsis-induced ALI/ARDS: new research progress and prospect*. *Disease Markers*, 2022. **2022**.
176. Shih, L.J., et al., *An important call: Suggestion of using IL-10 as therapeutic agent for COVID-19 with ARDS and other complications*. *Virulence*, 2023. **14**(1): p. 2190650.
177. Zhang, D., et al., *Tabersonine attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via suppressing TRAF6 ubiquitination*. *Biochemical Pharmacology*, 2018. **154**: p. 183-192.
178. Qin, M. and Z. Qiu, *Changes in TNF- α , IL-6, IL-10 and VEGF in rats with ARDS and the effects of dexamethasone*. *Experimental and therapeutic medicine*, 2019. **17**(1): p. 383-387.

179. Olimpio, F., et al., *Lacticaseibacillus rhamnosus attenuates acute lung inflammation in a murine model of acute respiratory distress syndrome: Relevance to cytokines associated to STAT4/T-bet and STAT3/RORyt*". Microbial Pathogenesis, 2022. **173**: p. 105831.
180. Limón-Pacheco, J. and M.E. Gonsebatt, *The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress*. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2009. **674**(1-2): p. 137-147.
181. Winther, J.R. and C. Thorpe, *Quantification of thiols and disulfides*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 2014. **1840**(2): p. 838-846.
182. Głowacki, R. and E. Bald, *Fully automated method for simultaneous determination of total cysteine, cysteinylglycine, glutathione and homocysteine in plasma by HPLC with UV absorbance detection*. Journal of chromatography B, 2009. **877**(28): p. 3400-3404.
183. Sznajder, J.I., et al., *Increased hydrogen peroxide in the expired breath of patients with acute hypoxemic respiratory failure*. Chest, 1989. **96**(3): p. 606-612.
184. Baldwin, S., et al., *Oxidant activity in expired breath of patients with adult respiratory distress syndrome*. The Lancet, 1986. **327**(8471): p. 11-14.
185. Abdollahi, M., et al., *Pesticides and oxidative stress: a review*. Med Sci Monit, 2004. **10**(6): p. 141-147.